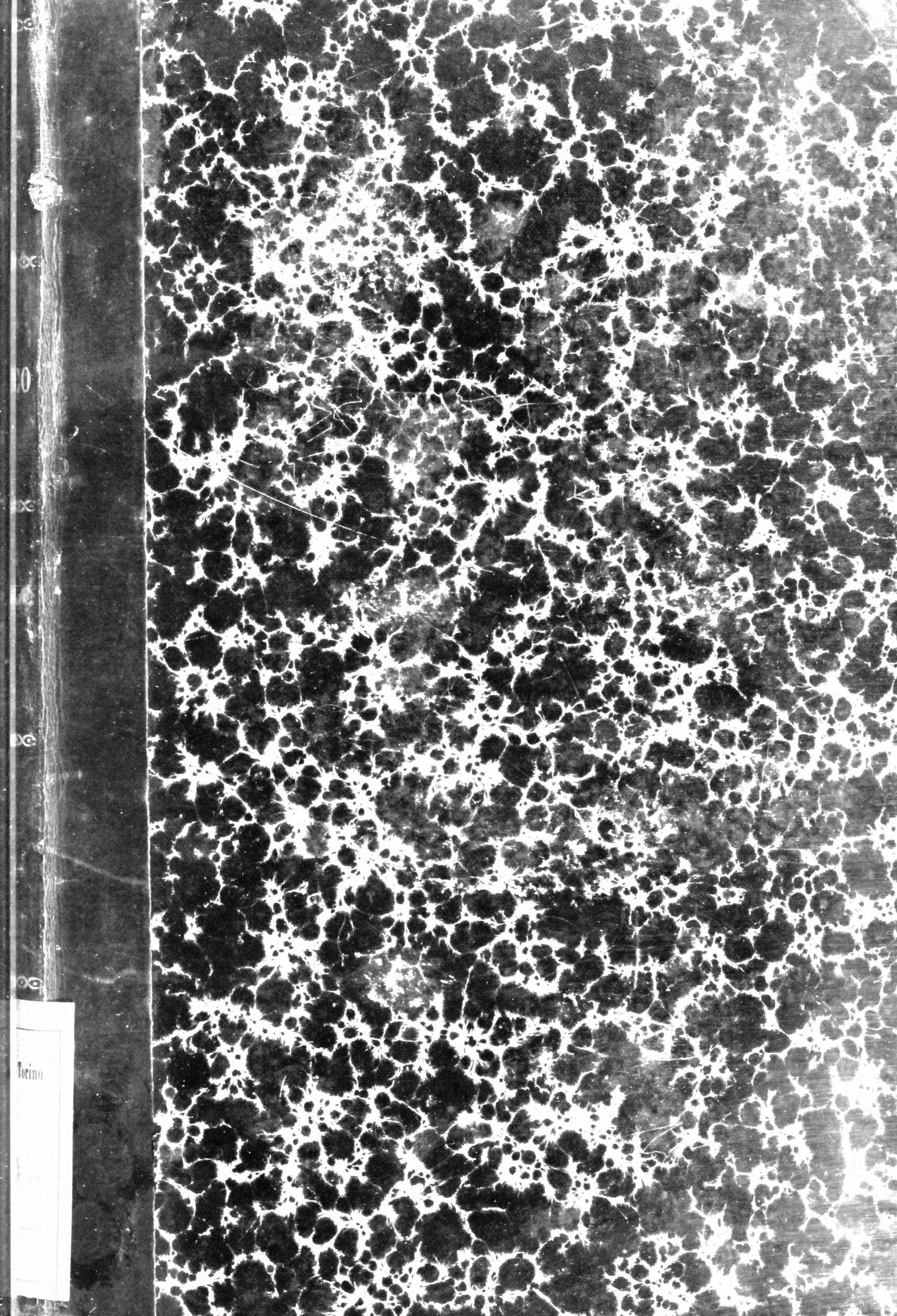




IL

# POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI
DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

FRANCESCO DURANTE
DIRETTORE
DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO DI ROMA



## SEZIONE MEDICA

Volume VII — Anno 1900

ROMA
SOCIETÀ EDITRICE DANTE ALIGHIERI

1900

Roma, 1900 — Tip. Nazionale di G. Bertero.

# COLLABORATORI EFFETTIVI

## SEZIONE MEDICA

### Volume VII.

**BACCELLI** prof. **GUIDO**, Direttore dell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma.

---

ANGELONI (dott.) (Clinica dermosifilopatica della R. Università di Roma). *Pag.* 173, 215.

BELLI dott. VITTORIO (Clinica medica della R. Università di Bologna). *Pag.* 118.

BENVENUTI dott. EZIO, 1° assistente nella Clinica medica generale della R. Università di Pisa. *Pag.* 330.

**Bernabei** prof. **Corrado**, Direttore della Clinica medica propedeutica della R. Università di Siena. *Pag.* 243, 313.

BERTARELLI dott. E., assistente nell'Istituto d'Igiene della R. Università di Torino. *Pag.* 486.

**Bocci** prof. **Balduino**, Direttore del Laboratorio di fisiologia della R. Università di Siena. *Pag.* 273, 454.

CANTANI dott. ARNALDO juniore, Preparatore nella II Clinica medica della R. Università di Napoli. *Pag.* 387, 428.

COZZOLINO dott. OLIMPIO, libero docente di pediatria nella R. Università di Napoli e coadiutore alla Cattedra di Patologia medica dimostrativa. *Pag.* 233.

DE ROSSI dott. SCIPIONE, assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. *Pag.* 536.

DIONISI dott. ANTONIO, aiuto nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma. *Pag.* 553.

FERRATI dott. ENRICO, Istituto d'igiene della R. Università di Pavia. *Pag.* 447.

FIOCCA dott. RUFINO, medico negli Ospedali di Roma. *Pag.* 505.

GHILARDUCCI prof. FRANCESCO, libero docente di elettroterapia nella R. Università di Roma. *Pag.* 277.

GIUDICEANDREA dott. V., medico aiuto negli Ospedali di Roma. *Pag.* 571.

GOBBI dott. GUGLIELMO (Clinica medica della R. Università di Roma). *Pag.* 159.

GORINI dott. C. (Laboratori della Sanità pubblica). *Pag.* 129.

**Gosio** prof. **B.**, Direttore dei Laboratori della Sanità pubblica. *Pag.* 177, 253, 457.

**Grassi** prof. **B.**, Direttore del Laboratorio di anatomia comparata nella R. Università di Roma. *Pag.* 593.

GUASTONI dott. G., medico aiuto negli Ospedali di Roma. *Pag.* 413, 468.

LIOTTA dott., aiuto nella Clinica medica propedeutica della R. Università di Siena. *Pag.* 243, 313.

LOMBI dott. LEOPOLDO, medico aiuto negli Ospedali di Roma. *Pag.* 413, 468.

MARINI dott. G., allievo interno alla Clinica medica della R. Università di Cagliari. *Pag.* 347.

MICHELAZZI dott. ALBERTO, aiuto nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Pisa. *Pag.* 290, 367, 398.

MOSCUCCI dott. ADAMO, aiuto nel Laboratorio di Fisiologia della R. Università di Siena. *Pag.* 273, 454.

PACE dott. DOMENICO, preparatore nel Laboratorio di Batteriologia e chimica medica della II Clinica medica della R. Università di Napoli. *Pag.* 62.

PARDO dott. G., aiuto nella Clinica psichiatrica della R. Università di Roma. *Pag.* 377.

PICARDI dott. G., aiuto nella Sezione dermatologica del Policlinico generale di Torino. *Pag.* 148.

PINNA dott. GIUSEPPE, 1° assistente alla Clinica medica della R. Università di Cagliari. *Pag.* 347.

PIROCCHI dott. TOMMASO (Istituto di fisiologia della R. Università di Roma). *Pag.* 51.

**Queirolo** prof. **G. B.** Direttore della Clinica medica generale della R. Università di Pisa. *Pag.* 330.

RABAJOLI dott. CESARE REGOLO. *Pag.* 586.

**Ross** dott. **Ronald**, professore alla Scuola di Medicina tropicale alla Victoria University di Liverpool. *Pag.* 550.

RUFFINI dott. ANGELO, libero docente nella R. Università di Siena. *Pag.* 127.

SCHUPFER dott. FERRUCCIO, aiuto nella R. Clinica medica di Roma e libero docente di Patologia speciale medica dimostrativa. *Pag.* 1, 82.

SERENA dott. MARIO. *Pag.* 372.

SPOLVERINI dott. L. M., assistente nella Clinica pediatrica e aiuto negli Ospedali di Roma. *Pag.* 225.

VANNINI dott. GIUSEPPE, Direttore del Laboratorio dell'Ospedale Maggiore di Bologna. *Pag.* 29.

VOLPE dott. ANGELO, Professore pareggiato di Patologia e Clinica medica propedeutica nella R. Università di Napoli. *Pag.* 206.

# INDICE ALFABETICO DEI LAVORI PUBBLICATI

## SEZIONE MEDICA

### Volume VII.

Anno VII. Roma, 1° gennaio 1900 Vol. VII-M. (fasc. 1).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

**SOMMARIO.**



I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. GUIDO BACCELLI

## L'albuminuria nel diabete ed il diabete renale

RICERCHE CLINICHE E SPERIMENTALI

del Prof. Dott. FERRUCCIO SCHUPFER
Aiuto di Clinica e Docente di Patologia medica dimostrativa.

Nel 1897 pubblicammo un nostro studio « sopra l'influenza di alcuni stati morbosi sull'andamento del diabete » (1), ed in esso trattammo anche dei rapporti fra diabete ed alterazioni renali. Da quel tempo fino ad ora proseguimmo alacremente le ricerche su questo argomento, ed oggi ci è grato rendere pubblici alcuni nuovi risultati da noi ottenuti.

Prima però di esporli ci sia permesso di riassumere qui brevemente quanto allora dicemmo in proposito, rimandando a quel nostro lavoro per quel che riguarda la ricca bibliografia dell'argomento.

Secondo il CANTANI (2), il SEEGEN, l'EICHHORST (3) ed il MERING (4), l'albuminuria nel decorso del diabete è abbastanza frequente, anche nei primi stadî di questa malattia; secondo il FRERICHS (5) invece essa è rara.

Dalle numerose statistiche del BOUCHARD essa appare nel 43 %, da quelle del POLLATSCHEK nel 37 %, da quelle del DIEULAFOY nel 66 %, da quelle dello SCHMITZ nel 68.7 %, da quelle del NOORDEN nel 23 % e da quelle del NAUNYN nel 34 % dei casi.

In generale, però, questa albuminuria non è molto intensa. Così p. es. lo SCHMITZ su 1200 diabetici trovò in 824 delle traccie di albumina non superiori a 0.4 %, e solo in sei casi delle quantità maggiori, le quali però non oltrepassavano mai il 0.9 %. Essa poi variava grandemente a seconda dell'età, del sesso dell'infermo e della fase della malattia. I bambini raramente sono albuminurici, l'adulto ne è colpito in generale tra i 45-55 anni e nei vecchi, i quali solo di rado sono diabetici, l'albuminuria si combina regolarmente colla azoturia.

Il sesso maschile è colpito più frequentemente di quello femminile, e secondo LECORCHÈ e TALAMON la proporzione sarebbe del 50 % nell'uomo e dell' 11 % nella donna.

Secondo il BOUCHARD l'albuminuria non si osserva mai all' inizio della malattia, ma è quasi sempre un fenomeno tardivo, il quale spesso compare verso la metà dell'evoluzione della malattia, scompare e ricompare molte volte, per divenire poi frequentemente un sintomo persistente.

Per quel che riguarda la presenza dei cilindri urinari nel diabete, le ricerche sono finora molto scarse. Il CANTANI, su 150 casi, solo in 3 fece l'esame del sedimento, ossia solo quandò vi erano indizi certi di nefrite, e naturalmente trovò cilindri epiteliali, granulosi, grassosi ed ialini. L'EBSTEIN (6) solo in due casi di coma diabetico ed in uno di cirrosi epatica trovò cilindri; ed anche il FRERICHS li ricercò e rinvenne solo in pochi casi. Lo STOKVIS (7) asserisce invece che essi si presentano in tutti i casi di acetonuria, ed anche il NAUNYN segnala spesso la loro presenza. Infine il KÜLZ (8), che si occupò in special modo di questo argomento, li rinvenne nel 70 % dei suoi casi, tanto in quelli associati a nefrite genuina, ad arteriosclerosi diffusa, ad affezioni cardiache ed epatiche, quanto in quelli che decorsero senza complicazioni; più frequentemente però nei casi gravi e nel coma.

Noi distinguemmo le albuminurie vere in tre categorie, e cioè la *alternante*, la *concomitante* e la *sostituente*.

Nella prima l'albuminuria spesso dà luogo ad altri sintomi (fosfaturia, azoturia), o ad alcune manifestazioni della diatesi gottosa, e non è mai abbondante, nè accompagnata da vere lesioni renali. L'albuminuria concomitante è la più frequente, specie negli uomini e nel diabete grasso; non è abbondante, spesso intermittente, e nella metà dei casi finisce colla nefrite. L'albuminuria sostituente è uno dei modi di terminazione della forma concomitante; ma è molto rara e sostituisce il diabete. Lo zuccaro in essa scompare gradualmente, l'orina diminuisce di quantità e diviene di colorito più scuro, la quantità dell'urea si abbassa nel mentre cresce l'albumina. La morte in questi casi avviene per uremia o per complicazioni.

Il rapporto però fra l'intensità della eliminazione dello zuccaro e quella dell'albumina non appare molto chiaro, poichè esistono casi, nei quali in forti glicosurie si trovano solo tracce di albumina, e viceversa si presentano dei malati, nei quali, corrispondentemente alla maggiore eliminazione dello zuccaro, aumenta anche quella dell'albumina. Pare, però, oramai accertato che la glicosuria non sia sufficiente per produrre una vera lesione infiammatoria dei reni, altrimenti

la maggior parte dei diabetici sarebbero dei nefritici; mentre la statistica prova che è solo tra i 40-60 anni che i diabetici possono venir colpiti da nefrite, ossia nell'età dell'arteriosclerosi, fattore etiologico importante per la genesi della nefrite. Ma oltre a ciò noi sappiamo che spesso questi diabetici albuminurici sono dei gottosi, nei quali la deposizione dell'urato di soda nel parenchima renale, ed altre condizioni morbose della gotta, favoriscono l' infiammazione del rene. In altri casi questi diabetici sono degli obesi (17 °/₀ secondo Cantani), e perciò disposti all'endarterite cronica. Invece la nefrite è rara nel diabete traumatico, eccezionale in quello pancreatico, avendosi in generale a fare con nefriti arterio-sclerotiche, o tossiche.

Le nefriti interstiziali e quelle parenchimatose, sviluppate durante il decorso del diabete, presentano press'a poco i sintomi che si osservano nelle nefriti ordinarie. Come in queste, si tratta sempre di eliminazione di sieroalbumina e di sieroglobulina, e negli stadi avanzati si ha l'ipertrofia del cuore, specie se la lesione renale è la conseguenza di un'arteriosclerosi generale.

La nefrite diffusa è caratterizzata per una diminuzione della quantità dell'orina, per una forte albuminuria, per idropi specialmente cavitarie, e più tardi per gli edemi alle membra, per i disturbi della vista, per gli accidenti uremici, per il vomito, la diarrea e talora il delirio e le convulsioni. La nefrite interstiziale è più difficile ad esser conosciuta, perchè la poliuria qui non indica nulla, e l'albuminuria è scarsa. La si sospetta per l'arteriosclerosi generale e per la dilatazione del cuore con accentuazione del secondo tono aortico. L'uremia è rara.

Quanto all'influenza, che esercitano queste nefriti sull'andamento del diabete, noi dall'esame di numerosi casi clinici, in parte nostri, in parte di altri autori, venimmo alla conclusione che in alcuni la lesione renale cronica porta la diminuzione, rispettivamente la scomparsa della glicosuria, in altri invece essa non ha alcuna notevole influenza Per quel che riguarda la nefrite acuta, non potemmo trarre alcuna conclusione in proposito.

Per meglio chiarire questo punto noi facemmo delle esperienze sopra cani, resi diabetici coll'estirpazione del pancreas, e nei quali provocammo una nefrite acuta colla somministrazione sia di bicromato potassico, sia di cantaridina.

Colla cantaridina non ottenemmo alcun risultato; la diminuzione nella percentuale dello zuccaro non fu tale, nè così rapida, da non poter essere spiegata collo stato di abbattimento, col digiuno e col vomito, al quale erano in preda i cani dopo l'iniezione. Anche l'eliminazione dell'azoto diminuì contemporaneamente e proporzionalmente a quella dello zuccaro.

Le cose furono un po' diverse per quel che riguarda la nefrite da bicromato potassico; ed invero qui, nel giorno in cui comparve la forte albuminuria, lo zuccaro si mantenne alla stessa altezza che nei giorni antecedenti; ma subito dopo diminuì in modo rapidissimo, e molto più di quello che di solito si osservi nel digiuno, e negli stadi preagonici, nei quali lo zuccaro può anche scomparire. Però anche qui il rapporto fra urea e zuccaro non fu molto alterato, e quindi non potemmo con tutta sicurezza asserire che la lesione del rene fosse stata la vera e sola causa della diminuzione rapida della glicosuria. Si può però dire che in questi

casi l'albuminuria e la glicosuria non presentarono alcun andamento particolare l'una rispetto all'altra.

Oggi che per le ricerche del Richter (9) sappiamo che, iniettando a conigli piccole dosi di cantaridina, si produce una glicosuria leggera non associata ad iperglicemia, si possono spiegare i risultati diversi da noi ottenuti colla cantaridina e col bicromato potassico. Colla prima infatti noi aumentavamo la permeabilità del rene per lo zuccaro, e questo fatto poteva, almeno in parte, opporsi alla diminuzione della glicosuria.

Però, siccome lo zuccaro che si trova nell'orina, è in una proporzione molto maggiore di quello che si trova nel sangue, e siccome non sempre esiste una proporzione fra glicemia e glicosuria, così una certa attività dell'epitelio renale si sarebbe pur sempre dovuta supporre. Per dimostrarla noi ricorremmo alla somministrazione della florizina fatta a cani sani ed a cani diabetici. Se infatti il diabete da florizina è di origine renale, e se nel diabete comune l'epitelio renale non si fa solamente attraversare dallo zuccaro, ma ha un'attività propria, allora era da aspettarsi che, iniettando della florizina ad un diabetico, essa trovando già le cellule renali così fisiologicamente alterate, dovesse produrre una glicosuria maggiore che nel sano.

Sperimentammo sugli animali, cercando però di usare cani, i quali si trovassero presso a poco nelle stesse condizioni.

Il paragonare cani normali nella pienezza delle loro forze, con cani diabetici, i quali sono in via di rapido dimagramento, e dai quali il glicogene degli organi è in gran parte scomparso, non sarebbe stato un procedimento rigorosamente scientifico. Ma, siccome era impossibile di mantenere un cane diabetico in equilibrio di N, così noi prendemmo per animali di controllo dei cani a digiuno, sebbene anche in questi fosse difficile ottenere una diminuzione del peso così rapida come nel diabete pancreatico. Inoltre, sapendosi che, nel digiuno protratto, la scomposizione dell'albumina a mano a mano diminuisce, per modo che alla fine si ha una perdita molto minore di quella che si osserva nei cani diabetici, così ne acceleremmo la scomposizione con una preliminare somministrazione di florizina, colla quale si aveva anche lo scopo di accelerare la scomparsa del glicogene. Naturalmente anche i cani diabetici furono tenuti a digiuno.

Il risultato delle esperienze fu che nei cani a digiuno, quando si era fatta precedere una iniezione di florizina, la stessa dose di questa sostanza, data tanto per bocca quanto per iniezione ipodermica, provocava una eliminazione di zuccaro minore che nei cani diabetici, i quali nello stesso periodo di giorni avevano subìto una perdita di peso molto maggiore. Se invece si paragonavano le cifre avute dopo pochi giorni di astinenza dal cibo, si vedeva che talora la eliminazione dello zuccaro era quasi uguale a quella dei cani diabetici; talora, anche dopo la prima somministrazione di florizina, la glicosuria era meno intensa che nei cani diabetici.

Però, mentre nei diabetici la eliminazione dello zuccaro avveniva rapida e cessava prima delle 24 ore, invece nei cani a digiuno la glicosuria durava 2 giorni, e solo alla fine di questo tempo la somma dello zuccaro eliminato si avvicinava

a quella che si aveva nel cane diabetico in 24 ore. Per conseguenza, il cane a digiuno nelle prime 24 ore ne eliminava meno. Nei cani privi di pancreas adunque, come in quelli, che già subirono il trattamento colla florizina, questa provocava una glicosuria meno duratura, ed in quest'ultimi anche meno intensa. Probabilmente ciò dipendeva dallo stato di miseria fisica, nel quale si trovavano questi animali, per cui essendo a digiuno, e quelli diabetici anche prossimi alla morte per inanizione, mancavano i materiali per la formazione dello zuccaro.

Notammo poi anche che nei cani a digiuno la diuresi fu molto minore che in quelli diabetici, mentre la percentuale dello zuccaro fu qualche volta maggiore, e ricordammo a questo proposito la glicosuria che talora si ottiene colla somministrazione dei diuretici.

Accennammo poi anche ad altri fatti che deponevano per l'influenza dei reni sulla glicosuria. Così il Brasol aveva trovato che, ove si inietti dello zuccaro d'uva nel sangue, una gran parte di esso rimane nel corpo, e solo una piccola parte è eliminata coll'orina; ma che non vi è alcun rapporto diretto fra la quantità dello zuccaro iniettato e quello emesso con le orine, e che la durata della glicosuria, oltre che dalla quantità dello zuccaro iniettato, dipende da condizioni individuali. Lo zuccaro dopo 2 minuti è quasi scomparso dal sangue; mentre la glicosuria dura 2 ½-5 ore: perdura cioè anche in un momento nel quale lo zuccaro del sangue è disceso a 0.1-0.07 %, il che non può spiegarsi altro che col fatto che i reni per la precedente azione di un sangue ricco di zuccaro abbiano acquistato un maggior potere per la sua eliminazione.

Analogamente a ciò noi ricordammo di avere osservato molte volte che, quando sottoponevamo un diabetico ad un regime rigorosamente privo di idrati di C, la glicosuria non scompariva d'un tratto, ma qualche volta con una estrema lentezza; e che, quando lo zuccaro era scomparso dall'orina, ossia in un momento, in cui secondo le comuni dottrine la glicemia dovrebbe esser ritornata nei limiti normali, una moderata somministrazione di idrati di C era tollerata *meglio* il primo giorno che nei giorni seguenti. Nè è a credere che questi idrati possano poco a poco aumentare di per sè la glicemia, poichè noi osservammo questo fatto anche colla somministrazione di pochi amilacei fatta solo nelle prime ore del mattino, mentre si sa che l'eccesso di zuccaro nel sangue si elimina con grande rapidità Giovava quindi ammettere che la leggerissima glicosuria del primo giorno avesse disposto i reni al più facile passaggio dello zuccaro nei giorni seguenti.

Da tutte queste considerazioni ed esperienze noi concludemmo che la cellula renale realmente esplica un'influenza sull'andamento della glicosuria diabetica; ma che la sua alterazione, se in generale ha il potere di far abbassare la glicosuria, non ha sempre quello di farla scomparire. Forse la maggiore o minore diuresi non era estranea a questa influenza del rene sul diabete.

La scomparsa completa dello zuccaro dall'orina in seguito a lesione renale si ha qualche volta nell'atrofia renale, e più precisamente quando, come causa della malattia, esiste la gotta. I casi dei vari autori, e specialmente quelli del Frerichs, in cui la malattia renale fece guarire il diabete, riguardano tutti individui obesi o gottosi. Ammettemmo però una forma di diabete, nella quale l'albu-

minuria compare molto precocemente, e nella quale lo zuccaro del sangue pare non sia aumentato.

Osservammo come in questi casi forse si trattasse di diabete veramente renale; ma come non fosse accertato se anche in esso esistesse come momento etiologico la gotta o l'obesità.

Dal tempo in cui noi pubblicammo questo nostro lavoro fino ad oggi, la letteratura si è arricchita solo di pochi altri studi in proposito.

Il Branthomme (10) pubblicò il caso di un infermo di 52 anni, in cui si aveva contemporaneamente glicosuria ed albuminuria; e sostenne che in esso l'albuminuria, dovuta a disturbi di nutrizione, diminuiva quando lo zuccaro aumentava.

Il Grube (11) trovò che l'albuminuria in molti casi di diabete non è pericolosa; ma in molti altri è indizio di gravità. Su 473 casi egli la riscontrò in 191 (40.4 %); ma solo 11 di questi erano casi gravi. Egli, oltre all'albuminuria da cistite, distingue 5 forme di albuminuria: 1° quella che si ha nell'ultimo stadio del diabete o nel coma diabetico; 2° quella da debolezza cardiaca; 3° l'albuminuria senile per arteriosclerosi renale, che talora è intermittente e non ha tendenza a produrre infiammazione cronica dei reni; 4° albuminuria funzionale data dal crescente flusso di zuccaro. Raramente essa è abbondante, non si accompagna a cilindruria, e scompare quando si riduce il diabete; 5° albuminuria da malattia cronica dei reni, specie da nefrite parenchimatosa e gottosa.

Egli ritiene che generalmente la cessazione della glicosuria nel corso della albuminuria indichi che il tessuto renale è più alterato che non quando la secrezione dello zuccaro continua ancora.

Il Naunyn (12) pubblicò il caso di un uomo di 66 anni con atrofia renale di antica data, in cui la nefrite pare abbia preceduto il diabete. Siccome non vi era iperglicemia, egli ritiene che si sia trattato di un caso di diabete renale.

Il Maragliano (13) cita il caso di una donna affetta da diabete costituzionale e da albuminuria, in cui egli diagnosticò che questa dipendesse in parte dall'arteriosclerosi renale, in parte dalla stasi del rene. L'autopsia confermò pienamente la sua ipotesi. Prendendo le mosse da questo caso, egli fece una splendida lezione sui rapporti fra glicosurie, diabeti ed albuminurie; ed in essa, per quel che riguarda il nostro argomento, venne alle seguenti conclusioni:

1. Che nel diabete pancreatico e neppure in quello costituzionale si può invocare l'influenza diretta della turbata innervazione per spiegare l'albuminuria.

2. In qualche caso può essere che l'albumina sia data dallo stesso perturbamento nel ricambio materiale, da cui origina il diabete, e provenga cioè da una imperfetta elaborazione delle albumine introdotte.

3. Per il passaggio di una notevole quantità di orina e di zuccaro si può avere un perturbamento funzionale del rene, in rapporto alla capacità o no di impedire il passaggio dell'albumina nelle orine.

4. Si può avere una albuminuria da stasi nei diabetici miocarditici, arteriosclerotici.

5. Le lesioni dell'Armanni, dell'Ehrlich e dell'Ebstein non portano necessariamente l'albuminuria.

6. Nel diabete si possono avere delle nefriti parenchimatose, interstiziali e miste.

7. Non sempre è vera l'ipotesi dello Stockwis, che cioè col trattamento opportuno diminuisca la poliuria, ed allora l'albumina non essendo più diluita diventi evidente.

8. Nell'albuminuria da stasi e in quella da nefrite, il quadro, anzichè migliorare, si aggrava. Il significato dell'albuminuria nei diabetici è vario, e la nefrite aggrava la prognosi.

Il Naunyn (14) nel suo trattato sul diabete nega l'influenza della diuresi sulla eliminazione dello zuccaro. Egli distingue le albuminurie che sono dipendenti dal diabete, da quelle che non lo sono. Le prime ricorrono, secondo lui, molto di frequente, avendole trovate in 32 casi su 94. In 17 di questi 32 casi si avevano tracce non costanti, in 5 tracce durature, e solo in 10 albuminuria più o meno forte. Tutti questi 10 casi erano gravi e con forte glicosuria; in 3 l'albuminuria era determinata dalla tubercolosi polmonare, in 2 comparve collo scomparire dello zuccaro e col progredire della cachessia. Secondo lui le albuminurie dei diabetici possono raggiungere anche un alto grado senza che i reni mostrino alterazioni nefritiche; ma solo quelle del rene diabetico tipico.

In molte forme di diabete però la frequente presenza dell'albuminuria è quasi indipendente, e senza alcun rapporto col diabete stesso. Così nel diabete arteriosclerotico e gottoso, e nella cirrosi epatica. In queste forme di diabete l'albuminuria si ha colla stessa frequenza con cui la si incontra nella gotta, nell'arteriosclerosi e nella cirrosi epatica non complicate a glicosuria; e queste malattie, non già il diabete, sono la causa dell'albuminuria, la quale talora sarà scarsa e transitoria, talora grave e duratura. Essa decorrerà come se il diabete non esistesse e potrà far passaggio in nefrite. In tali casi non è raro che vi sia una alternativa fra glicosuria ed albuminuria; però il Naunyn non crede che ciò abbia una speciale importanza, perchè in generale si tratta di casi leggeri di diabete, nei quali una scomparsa transitoria della glicosuria è molto frequente, ed è da attendersi se lo stato generale degli infermi è deteriorato dalla gotta, dall'arteriosclerosi o dalla cirrosi epatica; mentre questo stesso stato generale deteriorato favorisce l'albuminuria.

Il Külz (8) su 680 casi, in cui ricercò l'albumina, la trovò nel 98.7 %, però in 140 non fu costante in tutto il decorso della malattia, ed anche negli altri essa oscillò da tracce dubbie a quantità notevoli. Solo nel 48 % di tutti i suoi casi l'albuminuria fu certa e duratura. La percentuale fu press'a poco uguale tanto nelle forme gravi quanto in quelle leggere di diabete; sebbene, quanto alla durata, alla quantità ed alla costanza, si siano avute delle diversità notevoli. In 117 casi egli fece anche la determinazione quantitativa dell'albumina: ossia in 63 di diabete leggero, in 34 di diabete grave ed in 20 di forme miste o progressive di diabete. Da esse risulta che in 95 non si oltrepassarono i gr. 3 *pro die*, e che una albuminuria con gr. 0.5-4 *pro die* si ha relativamente con maggior frequenza nelle forme gravi che non in quelle leggere, mentre l'inverso si ha per le al-

buminurie forti (da gr. 4 a gr. 21 *pro die*), le quali sono per lo più dovute a contemporanea nefrite.

Il Külz osservò che, passando dalla dieta mista a quella esclusivamente albuminoidea, l'albuminuria non compare con maggiore facilità, e che anzi nei casi leggeri, siccome in tal modo, collo scomparire della glicosuria, cessa l'irritazione dei reni, così scompare anche la cilindruria e l'albuminuria.

Solo nei casi gravi, non cessando la glicosuria neanche con una dieta ristretta, i reni pare ne siano danneggiati; ed infatti rapidamente compare la cilindruria. Probabilmente però questa non è dovuta alla dieta, ma all'acetonuria che con facilità si presenta in tal caso.

Il Külz, avendo osservato che nella maggior parte dei suoi casi, quando la glicosuria durava a lungo, si aveva una albuminuria prima leggera, poi più grave, ammette che le forme con forte partecipazione dei reni siano gli stadi più tardivi delle forme leggere, e che questi casi leggeri di diabete, con forte partecipazione dei reni, non abbiano una tendenza particolare a passare in forme gravi.

Secondo lui, il limite di assimilazione per gli amilacei nel diabete è di grado molto diverso; però un limite di assimilazione, relativamente costante, si ebbe per lo più in quei casi leggeri in cui si aveva una forte partecipazione dei reni.

Il Külz dice che, siccome il contenuto in zuccaro del sangue è molto inferiore a quello dell'orina, e siccome non in ogni glicemia superiore a quella normale si ha glicosuria, così bisogna supporre nel diabete una funzione secretoria attiva dei reni, quale è ammessa dal Cramer per il diabete da florizina. Questa attività naturalmente varierà, sia col successivo svolgersi del diabete, sia per cause diverse: ma, secondo il Külz, quando la glicosuria dura a lungo, l'attività secretoria dei reni viene talora eccitata anche se la glicemia non raggiunge quel grado che generalmente è necessario perchè si abbia la glicosuria.

*
* *

Come ben si vede, la questione della parte, che spetti ai reni nell'andamento della glicosuria diabetica, è ancora ben lungi dall'essere risolta.

Nè ancora si conosce se, quando la glicosuria diminuisce al comparire della albuminuria, ciò dipenda dal fatto che il rene alterato si oppone al passaggio dello zuccaro, o perchè la glicosuria scompare in causa della cachessia, che si associa ad ogni nefrite, e che talora è causa di albuminuria, o perchè glicosuria ed albuminuria sono tutte e due l'espressione di una stessa malattia del ricambio materiale, p. es. della gotta, la quale si manifesta ora nell'uno ora nell'atro modo.

Ma, prima di procedere nelle nostre investigazioni, occorre fare una netta distinzione fra le varie specie di diabete. Noi qui non ci occuperemo di quelle forme transitorie di glicosurie, che si hanno per allattamento, per acidi, per sublimato, per cloralio, per asfissia, per malattie nervose o per altre cause; non ci occuperemo neanche del così detto diabete epatico, perchè abbiamo esternato già molti dubbi sulla sua esistenza.

Noi limiteremo le nostre ricerche al diabete pancreatico, a quello gottoso ed

arteriosclerotico ed a quello renale. Tratteremo poi della glicosuria alimentare dei nefritici e di quella da diuretina.

Prima però occorre considerare quante forme di albuminuria si possono avere nel diabete.

In esso molto frequentemente compaiono delle alterazioni renali, di cui alcune, come la semplice ipertrofia renale, la degenerazione ialina dell'Armanni e dell'Ehrlich, la necrosi epiteliale dell'Ebstein e la degenerazione grassa del Fichtner, sono quasi specifiche del diabete, riscontrandosi in esso tanto isolatamente, quanto associate a vere e proprie nefriti.

Ancora però non si conosce quale sia la loro importanza per quel che riguarda l'albuminuria. Di esse perciò non ci occuperemo. Invece, come già facemmo nel 1897, noi distingueremo:

1. Una albuminuria leggera, che si ha in causa dell'esagerato lavoro, cui sono sottoposti i reni, costretti ad eliminare continuamente una maggior quantità di acqua, di zuccaro e di sostanze azotate. Per questo maggior lavoro può in essi svilupparsi un perturbamento funzionale tale da diminuire l'ostacolo, che essi di solito oppongono al passaggio dell'albumina.

2. L'albuminuria, che, come dimostrò l'Albertoni ed il Pisenti nei cani, ed il Bozzolo (15) nell'uomo, si ha specialmente nel coma diabetico, per lo stimolo esercitato sui reni da alcuni prodotti del ricambio materiale, ed in particolar modo dall'acetone e dall'acido diacetico.

3. L'albuminuria, che dipende da catarro vescicale e da infiammazione della pelvi renale, e che è facilmente rilevabile con un accurato esame dell'orina.

4. Una albuminuria per smodato uso di uova.

5. Una albuminuria di origine nervosa, la quale però non potrà trovare la sua applicazione che in un numero molto ristretto di casi.

6. L'albuminuria determinata dal passaggio delle tossine microbiche, specie tubercolari o date da malattie infettive, attraverso il rene.

7. Una albuminuria da stasi.

8. Una albuminuria determinata da lesioni infiammatorie del rene: quali l'iperemia, la nefrite parenchimatosa ed il raggrinzamento renale.

Le albuminurie, che si hanno nelle prime cinque categorie, sono leggere o transitorie e non esercitano influenza sull'andamento generale del diabete; invece quelle delle ultime possono essere gravi e molto importanti, e di queste sole noi ci occuperemo.

### I. — Diabete pancreatico ed albuminuria.

La comparsa di una vera nefrite, indipendente da complicazioni, non fu ancora osservata nel decorso del diabete pancreatico. Anche in casi di forti albuminurie, all'autopsia, non si riscontrò altro che un rene diabetico genuino. Noi adunque dovremo qui prendere in considerazione solo le albuminurie di questa specie, quelle da stasi e cachettiche e quelle dipendenti da nefriti, dovute a prodotti tubercolari, ecc.

Il caso seguente di diabete indubbiamente pancreatico, nel decorso del quale si presentò una albuminuria piuttosto forte, ci sembra di grande interesse, tanto più che fu da noi tenuto in osservazione per otto mesi consecutivi.

Lo riferiamo brevemente:

Ersilia Renzi, di anni 22, da Poggio Moiano, entra in Clinica il 5 novembre 1898. Il padre è forte bevitore; del resto null'altro si nota d'importante in linea diretta o collaterale. L'inferma a 12 anni ebbe un tifo grave, di cui guarì completamente. A 20 anni prese marito, e durante la prima gravidanza fu da questi contagiata di sifilide, per cui prese per 7-8 giorni delle pillole mercuriali e per circa un mese 10-20 gocce di ioduro di potassio al giorno. Dopo 25 giorni dalla comparsa dell'ulcera ebbe un'eruzione sifilitica per tutto il corpo, cefalea, caduta di capelli, dolori osteocopi e tumefazioni, ora in una, ora in un'altra parte del corpo. Verso la fine del 7° mese di gravidanza abortì. Il feto era morto e con un'eruzione papulosa per tutto il corpo Dopo otto giorni di puerperio, essendosi esposta a cause reumatizzanti, fu una sera presa da dolore costrittivo sotto l'apofisi ensiforme, dolore che si irradiava alla spalla destra e le impediva il respiro; poi comparve vomito, prima alimentare, poi bilioso, che si ripeteva ogni volta che ingoiava qualche cosa. Il giorno dopo, verso mezzogiorno, fu presa da brividi di freddo e da febbre che diminuì verso sera con profuso sudore; ma che durò anche tutto il giorno seguente. Al terzo giorno si ripeterono i brividi di freddo e la febbre aumentò di nuovo per cessare verso sera Per circa un mese la febbre continuò con questo carattere intermittente. Le funzioni intestinali si compivano regolarmente, ed anche il vomito cessò dopo circa 15 giorni, lasciando all'inferma una grande inappetenza.

Recatasi all'ospedale di S. Paolo (Brasile) fu quivi constatato un tumore epigastrico e fu sottoposta alla laparotomia, colla quale si potè constatare un tumore profondo ed inoperabile in vicinanza delle vie biliari. Dopo l'operazione la febbre diminuì, il dolore all'epigastrio scomparve; ma invece si presentarono dolori vaganti ai due ipocondrî e nella regione periombelicale e della spalla destra. Dopo tre giorni dall'operazione l'inferma divenne itterica, e dopo 16, ritornata a casa, si accorse di un notevole aumento della fame e della sete e di un dimagramento progressivo. Tornata in Italia ricorse all'Ospedale di S. Giovanni in Roma, dove fu sottoposta ad una cura antisifilitica, ma senza alcun risultato. Cogli stessi fenomeni il 5 novembre entrò nella nostra Clinica.

*Esame obbiettivo.* — Donna di costituzione scheletrica regolare, masse muscolari molto scarse e flaccide, pannicolo adiposo quasi scomparso, colorito della cute itterico non molto intenso. Pelle arida, facilmente desquamabile. Non esistono emorragie cutanee, nè edemi in alcuna parte del corpo. Mucose piuttosto pallide, leggermente itteriche

L'inferma si lagna di una grande debolezza e di dolori alle masse muscolari degli arti, più forti però in corrispondenza delle grandi articolazioni. Il dolore si accentua in special modo alla palpazione; esso però non sembra localizzato lungo il decorso dei tronchi nervosi. L'inferma dice che quando si mette in piedi od a sedere sul letto è presa da capogiro, per cui non si arrischia di camminare.

All'inguine esiste una pleiade gangliare d'ambo i lati; le glandule sono discretamente aumentate di volume, fusiformi, della grandezza di una noce avellana, di consistenza duro elastica, spostabili, non dolenti, non aderenti alla cute. Altre piccole glandule, ma meno dure, si palpano al collo dalla parte sinistra. La cresta delle tibie è alquanto scabra da ambedue le parti. Sul palato duro si sente la cresta alquanto sporgente; non esistono esostosi sulle altre ossa lunghe, nè su quelle piatte.

I capelli sono aridi, ma resistenti ad una modica trazione. Lingua umida, leggermente impatinata verso la base. Denti in gran parte cariati. Al collo si notano delle cicatrici poco pigmentate, e non aderenti ai tessuti profondi. Glandula tiroide normale.

*Torace* scarno. Nella fossa sotto-clavicolare sinistra verso lo sterno si ha una leggera riduzione di suono, e qui la respirazione ha carattere soffiante. Esistono i segni di un lieve catarro bronchiale diffuso.

Il cuore si presenta alquanto spinto in alto; non è ipertrofico; il 1° suono alla punta è un po' parafonico, il 2° tono sulla sede d'ascoltazione delle valvole polmonari è un po' rinforzato.

L'addome presenta due cicatrici, delle quali la maggiore nella linea mediana, l'altra nella regione della cistifellea. Sono i relitti della laparotomia subita Il ventre è tumido, specie nel quadrante superiore di destra; si notano parecchie smagliature nel tessuto sottocutaneo, ed uno sviluppo notevole delle vene, che dall'inguine e dalle regioni laterali inferiori dell'addome si portano in alto. Nella regione periombelicale non si ha *caput Medusae.* Su tutto l'addome si vedono delinearsi le anse intestinali, specialmente però nella regione compresa fra l'ombelico ed il pube. Ogni tanto, specialmente nel quadrante inferiore sinistro, si notano evidenti movimenti peristaltici, accompagnati per lo più da borborigmi, ma non da dolori. Non esistono segni di versamento di liquido intraddominale.

*Fegato.* — L'area epatica non è prominente; essa però è dolente, specie nella parte situata al disotto dell'arcata ipocondriaca. L'area di ottusità relativa del fegato si trova: nella linea scapolare al 3° spazio intercostale, nell'ascellare posteriore al 7°, nell'ascellare media al 6°, nell'ascellare anteriore al 5°, nella mammillare al 4° spazio, nella parasternale alla quarta costola. L'area di ottusità assoluta è circa 3 cm. al disotto di quella relativa La linea che segna il margine superiore delle due ottusità è ad andamento regolare. Il margine inferiore del fegato si limita bene alla palpazione: esso si riscontra nell'ascellare media a 3 cm. sotto l'arcata ipocondriaca, nell'ascellare anteriore 3 cm., nella mammillare 2 e mezzo, nella parasternale 4 cm. sotto detta arcata, nella mediana 5 cm. sotto l'apofisi ensiforme, nell'emiclaveare sinistra a livello dell'arcata ipocondriaca. La altezza dell'area epatica è nell'ascellare media cm. 19 e mezzo, nella mammillare cm. 15 e mezzo. Il fegato si palpa distintamente in tutta la sua parte inferiore. Il margine non è molto acuto, la consistenza molto aumentata, la superficie liscia. Non è dolente alla palpazione. Nella linea mediana si avverte una specie di piccola incisura, ed a sinistra di questa il margine diventa più indistinto. Un po' all'interno della linea emiclaveare destra, e precisamente là dove esiste la cicatrice più piccola, si sente al disotto del margine epatico un corpo rotondeggiante, molle elastico, che sembra aderire alla cicatrice. Palpando più profondamente, al disotto di questo corpo, si avverte un'altra massa della grandezza di un arancio, di consistenza duro-elastica, di superficie bernoccoluta, molto dolente alla palpazione. Questa massa sembra trovarsi proprio a ridosso della colonna vertebrale, e non si sposta durante le inspirazioni profonde. Essa si continua a sinistra con un altro corpo oblungo il quale si palpa immediatamente sopra l'ombelico, e, dirigendosi verso sinistra, raggiunge quasi la linea emiclaveare. Il margine superiore di questo corpo si trova a circa 6 cm. al disopra della linea trasversa ombelicale, il suo diametro è di circa 19 cm., di cui 10 e mezzo appartengono alla parte destra; il diametro verticale è di circà 5 cm. Questo corpo oblungo pare più superficiale di quello rotondo; però i suoi caratteri fisici sono i medesimi: solo esso si sposta passivamente dall'alto al basso, e, sebbene il suo margine superiore non sembri aderente al fegato, essendovi tra l'uno e l'altro uno spazio di circa 3 dita trasverse, pure sembra si sposti un poco

in basso durante le inspirazioni profonde. Al disopra del tumore si ha suono timpanico.

*Milza.* — L'area di ottusità splenica si trova nella linea ascellare media al 6° spazio intercostale; anteriormente arriva alla linea ascellare anteriore, inferiormente all'arcata ipocondriaca. La sua altezza massima è di cm. 16. Essa si sposta poco durante gli atti respiratorî, ha bordo ottuso, consistenza dura.

Lo stomaco, gonfiato colle polveri del Frerichs, arriva nella linea mediana a cm. 4 e mezzo al disotto dell'ombilico; a destra nella linea parasternale, a sinistra nella mammillare. La sua altezza nella linea mediana è di cm. 14, la sua larghezza massima di cm. 20. Gonfiando lo stomaco si nota che la regione posta fra le due cicatrici al disotto dell'arcata ipocondriaca destra fa prominenza più delle altre parti.

Il gonfiamento dello stomaco non provoca dolore, e non muta i rapporti del tumore cogli altri organi.

L'inferma si rifiuta all'introduzione della sonda esofagea.

Durante gli 8 mesi di degenza in clinica non fu possibile di sottoporla ad una dieta priva di idrati di C; ci limitammo perciò a tenere esatto conto del vitto che essa ingeriva, cercando che nei singoli periodi di osservazione esso fosse costante. Ogni giorno si fece il dosaggio dello zuccaro e dell'albumina. L'orina fu costantemente leggermente itterica; il colorito itterico aumentava col diminuire della diuresi.

La Renzi ebbe quasi costantemente leggere elevazioni serotine di temperatura, che noi ponemmo in relazione con i fatti di peritonite tubercolare, e con una lenta pleurite secca della medesima natura che si svolse durante la nostra osservazione. Il 29 gennaio si praticò una iniezione di 1 mgr. di tubercolina, ed alla sera la temperatura salì a 38. 2. Ma la natura tubercolare delle masse addominali è anche dimostrata dal fatto che noi dalla regione sopraclavicolare sinistra estirpammo il 3 maggio un ganglio che si era alquanto ingrossato, ed esso all'esame microscopico si rivelò di natura tubercolare.

Il 10 marzo e l'8 aprile, quasi improvvisamente, la Renzi ebbe vomito, forte dolore diffuso in tutto l'addome e febbre. Diagnosticammo una riacutizzazione del processo tubercolare peritonitico, e trattammo l'inferma con oppio e ghiaccio. Dopo 7-8 giorni i fenomeni cessarono, e l'inferma si riebbe presto.

Il peso del corpo dal principio alla fine dell'osservazione rimase costante.

Il 15 giugno la Renzi lasciò la clinica in condizioni di salute invariate.

Siccome dall'anamnesi risultava una pregressa sifilide, nei primi tempi facemmo una energica cura mercuriale ed iodica; ma senza che da essa si ritraesse vantaggio alcuno, nè nello stato generale, nè in quello locale delle masse addominali. L'11 aprile si somministrò di nuovo del sublimato per bocca; ma questa volta allo scopo di vedere se il mercurio avesse alcuna influenza sull'andamento della glicosuria.

In questo caso possiamo distinguere vari periodi.

Nel primo, dal 6 al 18 novembre, mentre l'inferma prendeva ioduro di potassio per bocca e faceva ogni giorno una iniezione di 1 cgr. di sublimato corrosivo, si ebbe in media *pro die:*

Orina 5720 $cm^3$, albumina assente. Zuccaro 7 °/₀. Zuccaro totale gr. 400.

Dal 19 novembre al 9 dicembre l'inferma continuò a fare le iniezioni di sublimato ed a prendere lo ioduro di potassio per bocca. La media fu *pro die:*

Orina 5460 cmc., albumina tracce. Zuccaro gr. 6 °/₀. Zuccaro totale gr. 327.

Dal 10 al 25 dicembre si continuò la cura iodica e quella mercuriale; ma questa dal 16 dicembre in poi fu praticata collo sciroppo del Gibert.

La media ci dà per questo periodo:

Orina 5400, albumina assente Zuccaro gr. 7. 48 %. Zuccaro totale gr. 404 *pro die.*

Il periodo dal 5 al 10 gennaio è riassunto nella tabella XIII.

Dall'11 gennaio al 5 febbraio si diede quasi sempre all'inferma ioduro di potassio (gr. 1. 5-2) e sciroppo del Gibert (3 cucchiai al giorno). Si ebbe in media *pro die:*

Orina 6850 cmc., albumina tracce. Zuccaro gr. 7. 1 % Zuccaro totale gr. 490.

Dal 17 febbraio al 7 marzo fu somministrata, prima antipirina (1-2 gr. al giorno), poi diuretina (2-3 gr. al giorno). La media fu:

Orina 5160 cmc. Albumina circa il 0. 75 ‰. Zuccaro 6. 1 %. Zuccaro totale gr. 318.

Dal 10 al 17 marzo l'inferma ebbe un attacco acuto di peritonite, durante il quale non mangiò quasi nulla. Durante questo tempo l'albuminuria aumentò. La media fu *pro die:*

Orina 2630 cmc. Albumina 1. 07 ‰, albumina totale gr. 2. 83. Zuccaro 3. 70 %. Zuccaro totale gr. 97.

Dal 18 marzo al 3 aprile l'inferma non prese alcun medicamento. Noi avemmo in media *pro die:*

Orina 4575 cmc., albumina 0. 84 ‰, albumina totale gr. 3. 84. Zuccaro gr. 4. 87 %. Zuccaro totale gr. 223.

Dall'8 al 17 aprile nuovo attacco di peritonite con forte albuminuria. Si ebbe in media *pro die:*

Orina 3150 cmc. L'albuminuria variò molto e raggiunse il 4 ‰. Zuccaro 0. 07 %. Zuccaro totale gr. 25.

Dal 21 maggio al 1° giugno l'inferma prese quasi ogni giorno 1 cgr. di sublimato corrosivo per bocca. L'analisi dell'orina ci diede in media *pro die:*

Orina 5060 cmc. Albumina gr. 0. 5 ‰, albumina totale gr. 2. 53. Zuccaro gr. 4. 62 %. Zuccaro totale gr. 234.

Dal 1° al 6 giugno non prese alcun medicamento e si ebbe in media:

Orina 5300 cmc. Albumina gr. 0. 5 ‰, albumina totale gr. 2. 65. Zuccaro gr. 4. 92 % Zuccaro totale gr. 263.

Dal 6 al 14 giugno continuò a non far uso di alcun medicamento e la media fu:

Orina 7600 cmc. Albumina gr. 0. 5 ‰, albumina totale gr. 3. 80. Zuccaro gr. 5. 26 %. Zuccaro totale gr. 400.

Naturalmente nel fare queste medie escludemmo i giorni, in cui l'inferma fece la iniezione di tubercolina, od in cui ebbe diarrea od altri fenomeni che potessero di per sè provocare un forte aumento od una forte diminuzione della glicosuria.

Riassumiamo questi dati in una tabella:

Ersilia Renzi. — *Tubercolosi delle glandole retroperitoneali e del pancreas.*

**Riassunto delle medie.**

TABELLA I.

| GIORNI | Orina | Albumina | | Zuccaro | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | per mille | totale | per cento | totale | |
| 6-18 novembre . . . | 5720 | assente | 0 | 7.00 | 400 | Iniezioni di sublimato. Ioduro di K per bocca. |
| 19 novemb. - 9 dicemb. | 5420 | tracce | poca | 6.00 | 327 | Iniezioni di sublimato. Ioduro di K per bocca. |
| 10 dicemb. - 25 dicem. | 5400 | assente | 0 | 7.48 | 404 | Sciroppo del Gibert ed ioduro potassico. |
| 11 gennaio - 5 febbr. | 6850 | tracce | poca | 7.10 | 490 | Sciroppo del Gibert ed ioduro potassico. |
| 17 febbraio - 7 marzo | 5160 | circa 0.75 | 3.87 | 6.10 | 318 | Antipirina, poi diuretina. |
| 10 marzo - 17 marzo. | 2630 | 1.07 | 2.83 | 3.70 | 97 | Accesso di peritonite acuta. |
| 18 marzo - 3 aprile . | 4575 | 0.84 | 3.84 | 4.87 | 223 | Nessun medicamento. |
| 8-17 aprile. . . . . | 3150 | fino a 4 | molta | 0.07 | 25 | Nuovo attacco di peritonite. |
| 21 maggio - 1° giugno | 5060 | 0.5 | 2.53 | 4.62 | 234 | Ogni giorno 1 cgr. di sublimato per bocca. |
| 1-6 giugno. . . . . | 5300 | 0.5 | 2.65 | 4.92 | 263 | Nessun medicamento. |
| 7-14 giugno . . . . . | 7600 | 0.5 | 3.80 | 5.26 | 400 | Id. |

Da questo riassunto appare che nel secondo periodo, quando cominciò a comparire l'albumina nell'orina, lo zuccaro diminuì per aumentare di nuovo nel terzo periodo, quando l'albuminuria scomparve un'altra volta. Però, siccome nel quarto periodo, quando nell'orina si riscontrarono di nuovo tracce di albumina, si ebbe il massimo della glicosuria, così bisogna ritenere che piccole quantità di albumina non abbiano influenza sull'andamento della glicosuria diabetica. Nel quinto periodo l'albuminuria crebbe e lo zuccaro totale diminuì, ed il fatto si rese ancor più evidente nel VII e IX periodo. Però si deve notare, che in questi due ultimi l'inferma era convalescente di due attacchi di peritonite, durante i quali il suo stato generale era molto peggiorato. Anche nel X periodo, persistendo una discreta albuminuria, lo zuccaro fu eliminato in quantità minore che non nei primi tempi; però, siccome nell'ultimo periodo, in cui l'albumina era eliminata in una

quantità percentuale uguale, ma in quantità totale maggiore del penultimo periodo, la glicosuria fu tanto forte quanto al principio dell'osservazione, così bisogna ritenere che anche una albuminuria del 0.5 — 1 °/₀₀ non abbia influenza sensibile sulla quantità dello zuccaro eliminato.

Le oscillazioni da noi osservate possono avere la loro spiegazione, tanto nel fatto che esse si osservano nel decorso di qualunque diabete, specialmente poi quando l'infermo non è sottoposto ad alcun regime dietetico ristretto, quanto nel fatto che, dopo gli attacchi di peritonite, lo stato dell'inferma peggiorava notevolmente, e le forze del cuore diminuivano, cosicchè qualche volta si ebbero leggeri edemi agli arti inferiori.

Si deve anche notare che il massimo d'intensità del diabete si ebbe quando l'inferma ingerì zuccaro sotto forma di sciroppo del Gibert; il minimo durante e dopo gli attacchi di peritonite e quando nel IX periodo fece una cura mercuriale. Sull'influenza che sul diabete ha l'introduzione dello zuccaro e l'antipirina non insistiamo; sull'azione del sublimato richiamò ultimamente l'attenzione il Mayer (16), il quale, dando dopo il pasto del sublimato disciolto in acqua (da gr. 0.005 a gr. 0.01 tre volte al giorno), vide dopo 2-3 settimane diminuire notevolmente o scomparire la glicosuria anche in casi di diabete grave. Il risultato meno buono da noi ottenuto con questa sostanza, può attribuirsi al fatto che noi usammo una dose minore, e che la nostra inferma non volle sottoporsi ad un regime antidiabetico, condizione questa che, secondo il Mayer, è indispensabile per la buona riuscita della cura.

Per quanto le nostre determinazioni siano state lunghe ed esatte, e per quanto noi abbiamo avuto la fortuna d'assistere allo svolgersi dell'albuminuria ed al suo consecutivo aumentare e diminuire, per quanto cioè ci trovassimo nelle migliori condizioni per studiare i vicendevoli rapporti che intercedono fra l'albuminuria e la glicosuria, pure a noi non fu dato di trarre dalle nostre osservazioni delle conseguenze, che non lasciassero adito a dubbio alcuno. Anche la nostra deduzione che albuminurie non molto gravi, ossia fino al 0,5-1 °/₀₀, non avessero influenza sulla quantità di zuccaro eliminato aveva bisogno di ulteriore conferma. Ma come darla?

Naturalmente dalla clinica non potevamo aspettare luce maggiore di quella che ci forniva una osservazione esatta, continuata per otto mesi consecutivi, in una inferma in cui, nonostante l'albuminuria, lo stato di salute non deteriorò in generale in modo sensibile. Mentre si sa che, quando nel diabete pancreatico l'albuminuria è data dalle tossine tubercolari, o dalla cachessia progressiva, o dalla cangrena polmonare, o dalla tubercolosi renale, il suo aumento può essere l'espressione dell'aggravarsi di queste condizioni, e tale aggravamento avere per necessaria conseguenza la diminuzione della glicosuria indipendentemente dallo stato dei reni.

Ed invero, anche nel nostro caso, nei giorni in cui, in causa della peritonite, si sviluppò una più profonda alterazione dei reni, si ebbe una discreta diminuzione della glicosuria; ma questa poteva benissimo venir attribuita alla febbre, all'inappetenza ed all'intossicazione generale.

Quanto poi allo svolgersi della nefrite cronica durante il decorso del diabete pancreatico, ricordiamo come il NAUNYN sostenga che tutti quelli, che esistono nella letteratura come casi di nefrite parenchimatosa, presentatisi nel decorso di un diabete puro e senza complicazioni, sono tutti poco chiari e sembrano nefriti cachettiche.

Quanto all'atrofia granulosa dei reni, essa non fu ancora in modo certo descritta nel diabete pancreatico.

Per risolvere in modo esauriente la questione dell'azione che i reni esplicano nel diabete pancreatico, si presentarono alla nostra mente due metodi diversi: 1° il dosaggio dello zuccaro nel sangue; 2° le ricerche sperimentali. Se infatti la causa della diminuzione della glicosuria fosse stata l'alterazione del rene che si fosse opposta al passaggio del glucosio nell'orina, noi avremmo dovuto trovare che il rapporto fra glicemia e glicosuria sarebbe aumentato quando l'albuminuria aumentava. Se invece la causa della diminuzione fosse stata la cachessia, il rapporto non avrebbe dovuto cambiare. Questo metodo, che sembrava a prima vista così facile e sicuro, non fu potuto da noi adottare per l'incostanza che il rapporto suddetto presenta nel diabete. Così p. e. in uno dei casi del NAUNYN l'orina conteneva il 4 per cento di zuccaro, ed il sangue, preso immediatamente prima, il 0.7; in un altro l'orina il 3.5 per cento, il sangue 0.14; ed in un terzo, in cui l'orina era priva di zuccaro, il sangue ne conteneva il 0.17 per cento.

Anche per quel che riguarda l'analisi del glucosio nei trasudati si hanno risultati molto incerti. In un malato arteriosclerotico, con cuore debole, organi da stasi, diabete discreto ed albuminuria si riscontrò nel trasudato pleurico gr. 0.41 per cento di zuccaro e nell'orina gr. 6.6. In un altro con cirrosi epatica e diabete leggero, senza albuminuria, si trovò nel liquido ascitico gr. 0.27 per cento di zuccaro, e nell'orina gr. 2 per cento. In un terzo, parimenti con cirrosi epatica, nel liquido pleurico gr. 0.20 per cento di zuccaro e nell'orina nè glucosio nè albumina. In un quarto, con ascessi nefritici e perinefritici, poco prima della morte si ebbe nel sangue gr. 0.43 per cento di glucosio, nell'orina gr. 1.7 per cento, nel liquido pleurico gr. 0.32 per cento. Si può quindi dire che l'iperglicemia non è parallela alla glicosuria, e che neanche il contenuto in zuccaro dei trasudati è parallelo a quello dell'orina, od a quello del sangue. Le ricerche sulla glicemia non avrebbero dato alcun risultato nel nostro caso, in cui la differenza della glicosuria, prima e durante l'albuminuria, non fu molto grande. Non ci rimaneva quindi altra via che quella sperimentale.

Siccome però i risultati da noi ottenuti nel 1897, provocando una nefrite a cani resi diabetici coll'estirpazione del pancreas, non erano stati molto convincenti, e siccome, anche moltiplicando in questo senso le esperienze, difficilmente saremmo venuti a risultati migliori di quelli avuti allora; così vedemmo la necessità di ideare un altro metodo, che fu il seguente:

Dopo aver estirpato ai cani il pancreas infiggemmo negli ureteri due cannule che venivano a sboccare ai lati dell'addome e da cui per conseguenza potevamo raccogliere separatamente le orine che provenivano dall'uno e dall'altro rene. Ciò fatto, alteravamo uno dei reni restringendo la vena emulgente. Naturalmente, a

seconda che noi praticavamo un restringimento più o meno forte di questa vena, ottenevamo una albuminuria più o meno grave, accompagnata talora da leggera ematuria; e nel sedimento ritrovammo variamente abbondanti i corpuscoli rossi del sangue, i cilindri ialini, quà e là ricoperti da qualche cellula epiteliale, e gli epitelî renali in via di degenerazione grassa.

L'albuminuria in tal modo ottenuta alle volte scompariva in un tempo più o meno breve, altre volte invece aumentava in modo considerevole. Ciò dipendeva dal fatto che talora la vena emulgente rimaneva pervia, e si sviluppava un circolo collaterale capsulare, altre volte invece la emulgente a mano a mano si occludeva, ed il circolo collaterale non era sufficiente a ristabilire subito la circolazione nel rene. Le nostre osservazioni non furono proseguite tanto da poter dire se anche in questi ultimi casi l'albuminuria sarebbe scomparsa. Dalle ricerche dell'ALESSANDRI (17) però parrebbe che sì.

Naturalmente in tal modo noi determinammo delle lesioni da stasi in uno dei reni; ma non una vera nefrite unilaterale. Per produrre questa iniettammo in uno degli ureteri una soluzione di bicromato potassico al 4-5 per cento, e ve la lasciammo per circa mezz'ora. L'assorbimento rapido che si aveva a livello della pelvi fece sì che in tal modo la lesione non fu mai unilaterale; però, siccome essa fu più forte dal lato in cui femmo la iniezione, così anche questi casi possono venire usufruiti per lo scopo nostro. Tentammo anche l'iniezione di bicromato potassico nel parenchima di uno dei reni; ma in tal modo ottenemmo una nefrite di uguale intensità dai due lati; e ciò perchè l'assorbimento fu così rapido che già dopo pochi minuti l'albuminuria era comparsa da ambedue le parti.

Ecco le tabelle riassuntive delle nostre esperienze:

Cane del peso di kg. 19. — Esperienza I.

Tabella II. *Estirpazione del pancreas. Restringimento della vena renale destra. Albuminuria a destra.*

| GIORNO | Ora | Rene | Orina | | | Urea | | Zuccaro | | Albumina | | Pigmenti biliari | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Quantità | Densità | Aspetto e reazione | per mille | totale | per mille | totale | per mille | totale | | |
| 5 febbraio | 10 ant. | .. | 400 | 1018 | giallo ambra acida | .. | .. | assente | .. | assente | .. | assenti | Si estirpa il pancreas, si restringe la v. renale destra e si fissano due cannule negli ureteri. |
| | 3.30 pom. | destro | 25 | 1052 | giallo ematico acida | 18.00 | 0.45 | 60.00 | 1.50 | 1.00 | 0.025 | id. | Nel sedimento di destra parecchie emazie. |
| | id. | sinistro | 40 | 1052 | giallo torbido acida | 19.92 | 0.76 | 60.00 | 2.40 | assente | .. | id. | Il cane rifiuta l'acqua. |
| | 6 pom. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Ipodermoclisi di 200 cmc. di soluzione fisiologica di Na Cl. |
| 6 febbraio | 8 ant. | destro | 76 | 1035 | giallo itterico acida | 18.59 | 1.413 | assente | 0 | discreta quantità | .. | tracce | Nel sedimento di destra emazie e cilindri con epiteli degenerati, tinti dalla bile. A sinistra qualche cilindro itterico. Il cane beve un po' d'acqua. |
| | id. | sinistro | 94 | 1044 | id. | 25.23 | 2.372 | id. | 0 | assente | .. | id. | |
| | 3 pom. | destro | 8 | .. | giallo itterico acida | 11.00 | 0.088 | assente | .. | tracce | .. | id. | Beve ma vomita. |
| | id. | sinistro | 12.5 | .. | id. | 11.95 | 0.134 | id. | .. | assente | .. | id. | |
| | 6 pom. | destro | 10 | 1021 | giallo itterico debol. acida | .. | .. | assente | .. | tracce | .. | id. | |
| | id. | sinistro | 18 | 1026 | id. | .. | .. | id. | .. | assente | .. | id. | |
| | 7 pom. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Iniezione sottocutanea di gm. 18 di glucosio. |
| 7 febbraio | 8 ant. | destro | 10 | 1026 | giallo itterico acida | 6.60 | 0.066 | tracce | .. | assente | .. | tracce | Si uccide. All'autopsia si trova ancora qualche frammento di pancreas. Rene destro più piccolo di quello sinistro, ma molto congesto. Anse intestinali qua e là congeste. Peritoneo liscio. |
| | id. | sinistro | 20 | 1020 | id. | 8.00 | 0.160 | assente | .. | tracce | .. | id. | |

Cane del peso di kg. 15. — ESPERIENZA II.

TABELLA III. *Estirpazione del pancreas. Restringimento della vena renale sinistra. Albuminuria molto transitoria a sinistra.*

| GIORNO | Ora | Rene | Orina | | | Urea | | Zuccaro | | Albumina | | Pigmenti | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Quantità | Densità | Aspetto e reazione | per mille | totale | per mille | totale | per mille | totale | biliari | |
| 14 febbr. | 10 ant. | .. | 620 | 1025 | giallo rosso acida | 19. 92 | 12. 35 | assente | 0 | assente | 0 | assenti | Si estirpa il pancreas, si restringe la vena renale sinistra, e si fissano due cannule negli ureteri. |
| | 4 pom. | destro | 35 | 1044 | giallo rosso acida | 17. 26 | 0. 604 | 68. 60 | 2. 401 | id. | 0 | id. | |
| | id. | sinistro | 45 | 1039 | giallo verde alcalina | 17. 26 | 0. 686 | 60. 00 | 2. 70 | id. | 0 | id. | |
| 15 febbr. | 8 ant. | destro | 51 | 1030 | giallo bruno alcalina | 18. 60 | 0. 948 | 12. 00 | 0. 612 | id. | .. | id. | Il cane ebbe diverse scariche liquide non sanguinolenti. |
| | id. | sinistro | 58 | 1040 | id. | 19. 92 | 1. 155 | 12. 00 | 0. 692 | id. | .. | id. | |
| | 9. 45 ant. | destro | 6 | .. | giallo bruno | .. | .. | assente | .. | id. | .. | id. | |
| | id. | sinistro | 7 | .. | id. | .. | .. | id. | .. | id. | .. | id. | |
| | 9. 50 antim. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Iniezione sottocutanea di gm. 10 di glucosio sciolti in gm. 150 di acqua. Subito dopo ipodermoclisi di 200 cmc. di soluz. fisiologica di Na Cl. |
| | 5. 30 pom. | destro | 41 | 1021 | giallo itterico acida | 7. 92 | 0. 324 | tracce | .. | id. | .. | tracce | Ipodermoclisi di altri 200 cmc. di soluzione salina ed iniezione sottocutanea di gm. 15 di glucosio. |
| | id. | sinistro | 45 | 1023 | giallo itterico meno acida | 9. 29 | 0. 418 | id. | .. | id. | .. | id. | |
| 16 febbr. | 8 ant. | destro | 16 | 1019 | giallo itterico acida | .. | .. | id. | .. | id. | .. | pochi | Il cane è molto abbattuto e vomita. Nel vomito, di reaz. acida, si nota presenza di peptone, ma non di zuccaro. |
| | id. | sinistro | 17 | 1022 | giallo itterico alcalina | .. | .. | id. | .. | id. | .. | id. | |
| | 2 pom. | destro | 4 | .. | giallo rosso · | .. | .. | id. | .. | tracce | .. | id. | Morte. All'autopsia: lieve suppurazione tra l'omento e la parete addominale. Intestino pallido ed itterico. Il rene sinistro è poco congesto, e presenta solo lieve sviluppo delle vene capsulari. Ureteri dilatati, specie il destro. |
| | id. | sinistro | 9 | .. | giallo itterico | .. | .. | id. | .. | assente | .. | id. | |

(20)

Tabella IV.

Cane del peso di kg. 9. — Esperienza III.

*Estirpazione del pancreas. Restringimento della vena renale sinistra. Albuminuria a sinistra.*

| GIORNO | Ora | Rene | Orina | | | Urea | | Zuccaro | | Albumina | | Pigmenti | *Osservazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Quantità | Densità | Aspetto e reazione | per mille | totale | per mille | totale | per mille | totale | biliari | |
| 19 febbr. | 11 ant. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Si estirpa il pancreas, si restringe la vena renale sinistra e si fissano due cannule negli ureteri. |
| | 6 pom. | destro | 55 | 1040 | giallo verde neutra | 16. 95 | 0. 932 | 53. 70 | 2. 95 | assente | .. | assenti | Il cane rifiuta cibo e bevande. |
| | id. | sinistro | 30 | 1037 | giallo rosso neutra | 14. 34 | 0. 430 | 51.00 | 1 53 | 2. 00 | 0. 06 | id. | Nel sedimento a destra cristalli di triplofosfato; a sinistra, oltre a questi, corpuscoli rossi e qualche cellula renale degenerata. |
| | 6. 30 pom. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Ipodermoclisi di 100 cmc. di soluzione fisiologica di cloruro sodico. |
| 20 febbr. | 8 ant. | destro | 116 | 1040 | giallo arancio alcalina | 15. 93 | 1. 847 | 13. 30 | 1. 54 | assente | .. | tracce | |
| | id. | sinistro | 19 | 1032 | id. | 14. 60 | 0. 277 | 6. 66 | 0. 1354 | 6. 00 | 0. 114 | id. | |
| | 5 pom. | destro | 25 | 1035 | giallo itterico alcalina | 13. 04 | 0. 326 | 2. 50 | 0. 0625 | assente | .. | presenti | Il cane beve molta acqua, ma tosto la rivomita. |
| | id. | sinistro | 11 | 1020 | giallo rosso alcalina | 2. 60 | 0. 029 | assente | 0 | 14. 00 | 0. 154 | ? | |
| 21 febbr. | 8 ant. | destro | 67 | 1024 | giallo itterico alcalina | 10 43 | 0. 698 | tracce | tracce | assente | .. | presenti | Si uccide. All'autopsia: peritoneo congesto e qua e là con essudato fibrinoso; nel cavo addominale molto liquido sieroso-emorragico. La vena renale sinistra è quasi occlusa. Il volume del rene sinistro è doppio di quello di destra; il rene sinistro è molto congesto. Il pancreas è completamente estirpato. Siccome al momento dell'autopsia la cannula sinistra si era staccata dal suo uretere, così può essere che all'orina di questo lato si sia negli ultimi momenti mescolato un po' di liquido peritoneale. |
| | id. | sinistro | 12 | 1015 | ematico alcalina | 2. 65 | 0. 032 | assente | 0 | moltissima | .. | ? | |

TABELLA V.

Cane del peso di kg. 15.500. — Esperienza IV.

*Estirpazione del pancreas. Restringimento della vena renale sinistra. Forte albuminuria da questo lato.*

| GIORNO | Ora | Rene | Orina | | | Urea | | Zuccaro | | Albumina | | Pigmenti | *Osservazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Quantità | Densità | Aspetto e reazione | per mille | totale | per mille | totale | per mille | totale | biliari | |
| 18 aprile | 10 ant. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Si estirpa il pancreas, si restringe la vena renale sinistra e si fissano due cannule negli ureteri. |
| | 7 pom. | destro | 192 | 1036 | giallo verde debol. acida | .. | .. | 17.50 | 3.36 | assente | 0 | assenti | Nell'orina dei due lati non si forma sedimento. |
| | id. | sinistro | 20 | 1038 | id. | .. | .. | 2.00 | 0.04 | 16.00 | 0.32 | id. | |
| | 7.20 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Ipodermoclisi di circa 300 cmc. di soluzione fisiologica di cloruro sodico. |
| 19 aprile | 8 ant. | destro | 185 | 1047 | giallo arancio | .. | .. | 4.00 | 0.74 | assente | 0 | assenti | Il cane è abbattuto. |
| | id. | sinistro | 7 | 1032 | id. | .. | .. | tracce(?) | tracce | quantità enorme | molta | id. | |
| 20 aprile | id. | destro | 18 | 1032 | giallo itterico | .. | .. | tracce | id. | tracce | tracce | .. | Morte. All'autopsia il rene sinistro si trova molto più grande di quello destro. La vena emulgente sinistra è trombizzata, nella pelvi sinistra si notano molti coaguli sanguigni. Il pancreas è estirpato completamente. Duodeno sano. Peritoneo liscio. |
| | id. | sinistro | 11 | 1024 | id. | .. | .. | assente | assente. | 25.00 | 0.275 | .. | |

Cane del peso di kg. 18. — ESPERIENZA V.

*Estirpazione del pancreas. Restringimento della vena renale destra. Leggera albuminuria dai due lati.*

TABELLA VI.

| GIORNO | Ora | Rene | Orina | | | Urea | | Zuccaro | | Albumina | | Pigmenti biliari | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Quantità | Densità | Aspetto e reazione | per mille | totale | per mille | totale | per mille | totale | | |
| 10 febbr. | 11 ant. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Si estirpa il pancreas, si restringe la vena renale e si fissano due cannule negli ureteri. |
| | 6 pom. | destro | 38 | 1050 | giallo itterico acida | 19. 92 | 0. 757 | 50. 00 | 1. 90 | 1. 00 | 0. 038 | tracce | Nel sedimento a destra qualche globulo rosso e cristalli di triplofosfato. A sinistra emazie e frammenti di cilindri. |
| | id. | sinistro | 75 | 1040 | id. | 18. 59 | 1. 394 | 40. 00 | 3. 00 | 1. 00 | 0. 075 | id. | |
| 11 febbr. | 8 ant. | destro | 38 | 1020 | giallo itterico alcalina | 14. 60 | 0. 555 | 6. 00 | 0. 0228 | tracce | tracce | id. | Il cane rifiuta di bere. |
| | id. | sinistro | 180 | 1027 | giallo itterico debol. acida | 15. 93 | 2. 867 | 26. 60 | 4. 783 | tracce | id. | id. | |
| | 10 ant. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Ipodermoclisi di 500 cmc. di soluzione fisiologica di cloruro sodico. |
| | 6 pom. | destro | 41 | 1020 | giallo itterico molto alcalina | 9. 20 | 0. 377 | 16. 60 | 0. 6806 | assente | 0 | pochi | Ipodermoclisi di 500 cmc. di soluzione fisiologica di cloruro sodico. |
| | id. | sinistro | 93 | 1022 | giallo itterico alcalina | 10. 62 | 0. 987 | 24. 30 | 2. 259 | id. | 0 | tracce | |
| | 6. 20 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Iniezione sottocutanea di cgm. 5 di bicromato di K. |
| 12 febbr. | 8 ant. | destro | 57 | 1021 | giallo itterico alcalina | 8. 50 | 0. 484 | 11. 7 | 0. 667 | assente | 0 | tracce | Il cane ha vomito ostinato. Nel sedimento a destra numerosi cilindri itterici e cristalli di triplofosfato; a sinistra poche cellule renali degenerate, corpuscoli bianchi e batterî in quantità. |
| | id. | sinistro | 23. 5 | 1019 | id. | 9. 29 | 0. 218 | 11. 7 | 0. 275 | tracce | tracce | id. | |
| | 9 ant. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Si uccide. Leggera suppurazione della sutura cutanea. Peritoneo liscio. Pancreas completamente estirpato, duodeno sano. Reni flaccidissimi e coll'aspetto della nefrite da bicromato potassico. In quello di sinistra si nota un discreto sviluppo delle vene capsulari. |

Cane del peso di kg. 16.500. — ESPERIENZA VI.

*Estirpazione del pancreas. Iniezione di bicromato potassico nell'uretere sinistro. Nefrite più forte a sinistra.*

TABELLA **VII**.

| GIORNO | Ora | Rene | Orina | | | Urea | | Zuccaro | | Albumina | | Pigmenti | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Quantità | Densità | Aspetto e reazione | per mille | totale | per mille | totale | per mille | totale | biliari | |
| 23 aprile | 10 ant. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Si estirpa il pancreas, si innestano due cannule negli ureteri. Il tronco della vena pancreatico-duodenale si trombizza durante l'operazione. Nell'uretere sinistro si iniettano 7 cmc. di soluzione al 5 °/₀ di bicromato potassico, e si lasciano *in situ* per 30'. Durante questo tempo dall'uretere destro escono solo poche gocce di orina. |
| | 6 pom. | destro | 36 | 1036 | giallo bruno acida | 14.34 | 0.516 | 1.00 | 0.036 | 3.00 | 0.108 | assenti | Nel sedimento a destra qualche corpuscolo rosso, parecchi cilindri ialini e granulosi, cellule renali degenerate e detritus. A sinistra, oltre a questi elementi, si trovano anche cellule della pelvi e dell'uretere. |
| | id. | sinistro | 11 | 1016 | giallo verde neutra | 2.608 | 0.029 | tracc. (?) | tracce | 7.00 | 0.077 | id. | |
| | 6.30 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Ipodermoclisi di 700 cmc. di soluzione fisiologica di cloruro sodico. |
| 24 aprile | 8 ant. | destro | 25 | 1037 | rosso ematico | 15.648 | 0.391 | pochiss. | poco | 9.00 | 0.225 | assenti | A destra, nell'orina filtrata si vedono evidenti le strie di assorbimento dell'emoglobina, e nel sedimento si trovano scarsi corpuscoli rossi e bianchi, cilindri granulosi ed epiteliali degeneranti e tinti dall'Hl, detritus giallo bruno. |
| | id. | sinistro | 10 | 1020 | giallo roseo | 1.90 | 0.019 | assente | 0 | 9.00 | 0.09 | id. | A sinistra press'a poco gli stessi elementi; ma meno colorati e meno abbondanti: nell'orina filtrata non vi è emoglobina. |
| | 12 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Si uccide. All' autopsia si trovò pervia la vena pancreatico-duodenale, l'uretere sinistro chiuso da un coagulo. Il rene sinistro al taglio presentava numerose chiazze emorragiche, sia tra, sia entro le piramidi, e talora anche nella sostanza corticale. Questa era di colorito giallo sporco, e l'epitelio della pelvi e dell'uretere necrosato. A destra si avevano le alterazioni di una nefrite da bicromato potassico unite ad alterazioni emoglobinuriche. Le cannule erano bene fissate agli ureteri. |

Cane del peso di kg. 8.500. — ESPERIENZA VII.

*Estirpazione del pancreas. Iniezione nell'uretere sinistro di cgm. 25 di bicromato potassico. Albuminuria bilaterale.*

TABELLA VIII.

| GIORNO | Ora | Rene | Orina | | | Urea | | Zuccaro | | Albumina | | Pigmenti | *Osservazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Quantità | Densità | Aspetto e reazione | per mille | totale | per mille | totale | per mille | totale | bigliari | |
| 28 marzo | 10 ant. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Si estirpa il pancreas. Si innestano due cannule negli ureteri, ed in quello di sinistra si introducono 25 cgm. di bicromato potassico sciolti in gm. 6 di acqua. Vi si lasciano 30'. Appena terminata l'operazione si trova forte albuminuria dai due lati. |
| 29 marzo | 9 ant. | destro | 35. 5 | 1048 | giallo itterico neutra | 14. 34 | 0. 509 | 29. 00 | 1. 03 | 5. 00 | 0. 177 | tracce | |
| | id. | sinistro | 31. 5 | 1026 | giallo verde deb. acida | 13. 00 | 0. 409 | 26. 00 | 0. 818 | 6. 00 | 0. 189 | assenti | |
| | 6 pom. | destro | 3. 00 | .. | giallo itterico | .. | .. | present. | tracce | moltiss. | molta | tracce | |
| | id. | sinistro | 3. 00 | .. | giallo verde | .. | .. | pres. (?) | trac. ? | id. | id. | assenti | |
| 30 marzo | 8 ant. | destro | 2. 00 | .. | giallo. . . . | .. | .. | assente | 0 | id. | id. | .. | Morte. I reni presentano dai due lati la stessa grandezza. L'uretere sinistro è chiuso da detritus, la pelvi non è dilatata. I due reni presentano l'aspetto lardaceo della nefrite da bicromato potassico; in quello di sinistra si nota qualche piramide di colorito rosso-emorragico intenso. Nel peritoneo discreta quantità di liquido giallo rossastro. |
| | | sinistro | 2. 00 | .. | id. . . . . | .. | .. | id. | 0 | id. | id. | .. | |

(24)

TABELLA **IX**.

Cane del peso di kg. 19.500. — ESPERIENZA VIII.

*Estirpazione del pancreas. Iniezione di bicromato potassico nel parenchima del rene sinistro. Nefrite bilaterale.*

| GIORNO | Ora | Rene | Orina | | | Urea | | Zuccaro | | Albumina | | Pigmenti | *Osservazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Quantità | Densità | Aspetto e reazione | per mille | totale | per mille | totale | per mille | totale | biliari | |
| 30 aprile | 10 ant. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Si estirpa il pancreas; si fissano due cannule negli ureteri, e si iniettano qua e là nel parenchima del rene sinistro cgm. 5 di bicromato potassico sciolti in gm. 1 di acqua. Alla fine dell'operazione discreta albuminuria dai due lati, ma più forte a sinistra. |
| | 5 pom. | destro | 115 | 1038 | giallo arancio debol. acida | 13.00 | 1.495 | 68.80 | 7.912 | 2.20 | 0.253 | assenti | |
| | id. | sinistro | 122 | 1038 | id. | 12.30 | 1.500 | 66.30 | 8.088 | 2.00 | 0.244 | id. | |
| | 7 pom. | destro | 27 | 1039 | giallo arancio debol. acida | .. | .. | 62.00 | 1.674 | 2.00 | 0.054 | id. | Nel sedimento molte cellule renali degenerate; cilindri con epitelî renali degenerati; qualche emazia. Il sedimento è uguale dai due lati. |
| | id. | sinistro | 30 | 1036 | id. | .. | .. | 61.60 | 1.848 | 2.00 | 0.060 | id. | |
| 1° magg. | 8 ant. | destro | 245 | 1042 | giallo itterico reaz. acida | 15.50 | 3.797 | 63.30 | 15.508 | 2.00 | 0.49 | tracce | Il cane beve gm. 250 di latte. Si chiude per 45′ l'uretere sinistro. |
| | id. | sinistro | 256 | 1040 | id. | 15.50 | 3.968 | 64.80 | 16.588 | 1.90 | 0.486 | id. | |
| | 8.45 antim. | destro | 10 | 1030 | giallo torbido reaz. acida | .. | .. | .. | molto | molta | molta | id. | |
| | 11.30 | destro | 22 | 1033 | giallo torbido debol. acida | 12.00 | 0.264 | 48.20 | 1.06 | 2.00 | 0.044 | id. | |
| | id. | sinistro | 36 | 1032 | id. | 12.00 | 0.432 | 43.40 | 1.56 | 2.00 | 0.072 | id. | |
| | 2.45 pom. | destro | 31 | 1024 | giallo torbido | 7.00 | 0.217 | 33.00 | 1.023 | 3.00 | 0.093 | .. | Sedimento come sopra, ma più abbondante. |
| | id. | sinistro | 41 | 1026 | id. | 7.80 | 0.320 | 36.60 | 1.50 | 3.00 | 0.123 | .. | |
| | 2.50 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Introduzione nell'uretere sinistro di 6 cmc. di soluzione al 5 % di bicromato potassico. Si lascia per 30′. |
| 2 maggio | 8 ant. | destro | nulla | .. | .. | . | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Il flusso urinario è cessato a destra. |
| | id. | sinistro | 3 | .. | .. | .. | .. | .. | molto | .. | .. | .. | Si uccide. All'auptosia intensa nefrite parenchimatosa bilaterale. A sinistra piccole emorragie dove si infisse l'ago. Peritoneo liscio, contenente liquido emorragico. Pancreas completamente estirpato. |

Nel primo cane avemmo una albuminuria non molto forte dalla parte da cui si restrinse la vena renale, e questa albuminuria andò abbastanza rapidamente scomparendo; invece la diuresi fu sempre minore dalla parte del rene da stasi.

La quantità percentuale del glucosio fu uguale dai due lati; quella totale minore dalla parte lesa, però la glicosuria cessò prestissimo. La quantità percentuale dell'urea fu solo di poco minore dal lato leso, la quantità totale molto minore.

Iniettando sotto la cute del glucosio, se ne riscontrarono tracce solo dalla parte del rene da stasi; però è da notare che in quel momento l'albuminuria era cessata da questo lato, ed invece essa era comparsa dall'altro.

Nel secondo cane, col restringimento della vena emulgento si ebbe una albuminuria, che durò poche ore, e la quantità dell'orina crebbe da questo lato. La quantità percentuale dello zuccaro fu prima un po' maggiore dal lato sano, poi uguale. La quantità totale fu sempre maggiore dal lato in cui si era posto il laccio. La quantità percentuale dell'urea fu prima uguale, poi minore dalla parte del rene non alterato; la quantità totale di essa fu sempre maggiore dal lato in cui prevalevano i fenomeni neuro-vascolari Colla iniezione sottocutanea di glucosio, praticata quando la glicosuria diabetica era cessata, si ottenne una lievissima glicosuria da ambedue i lati. Le quantità eliminate parvero sensibilmente uguali, a causa però della loro pochezza non se ne potè fare un dosaggio esatto.

Nel terzo caso la stasi fu molto forte, e l'albuminuria progressivamente aumentò fino a raggiungere i grammi 14 per mille di albumina. La diuresi fu molto minore dalla parte del rene da stasi, ed andò diminuendo in ragione inversa dell'albuminuria. Lo zuccaro, a mano a mano che l'albuminuria aumentava, diminuì tanto nella sua quantità percentuale, quanto in quella totale, e, quando l'albumina raggiunse i grammi 14 per mille, esso non fu più eliminato da questa parte, mentre dall'altra ancora se ne eliminavano grammi 0. 25 per cento.

L'urea fu anch'essa eliminata in minor proporzione dalla parte del rene da stasi, e, quando da questa parte scomparve la glicosuria, essa era ridotta a minime proporzioni.

Nel quarto cane l'albuminuria fu sin dal principio veramente enorme, ed andò sempre più aumentando. La diuresi fu molto minore dal lato del rene da stasi; anzi, in certi momenti, pareva quasi che da questa parte non si segregasse più orina. La glicosuria fu, tanto nella quantità percentuale, quanto in quella totale, molto minore dalla parte del rene leso, ed alla fine da questo lato scomparve, quando ancora dall'altro se ne eliminavano grammi 0. 40 per cento.

Nel quinto cane si ebbe albuminuria dai due lati, della stessa intensità ma transitoria; però il rene da stasi eliminò molto meno orina dell'altro. La quantità percentuale dello zuccaro fu prima maggiore dalla parte del rene da stasi; poi, quando l'albuminuria stava per scomparire, o scomparve, si ebbe il fatto inverso. La quantità totale fu sempre minore dalla parte del rene da stasi.

La quantità percentuale dell'urea fu prima maggiore dalla parte del rene

da stasi, poi dall'altro; però la differenza non fu così forte come per il glucosio. La quantità totale dell'urea si comportò analogamente a quella dello zuccaro; ma anche qui la differenza fra i due lati fu molto minore.

Quando l'albuminuria cessò, si iniettarono sotto la cute 5 cg. di bicromato potassico, e si ebbe una albuminuria leggera dal lato sano; il che indica, analogamente ad altre nostre esperienze, pubblicate in altro lavoro, che le sostanze eterogenee sono eliminate prima e più rapidamente dal rene sano che non da quello da stasi. Questa leggera alterazione del rene fece sì che la quantità percentuale dello zuccaro divenne uguale dai due lati; ma siccome il rene da stasi continuò ad eliminare meno acqua, così la quantità totale dello zuccaro da esso eliminato rimase minore. L'eliminazione dell'urea invece non subì alterazioni.

Nel sesto cane si iniettò del bicromato potassico nell'uretere di sinistra. L'albuminuria fu prima molto più intensa a sinistra poi uguale dai due lati; la diuresi sempre minore a sinistra. La glicosuria fu molto leggera, e si ebbe quasi esclusivamente dalla parte destra. Anche l'urea fu dal lato sinistro segregata in minima quantità.

Nel settimo cane iniettammo una soluzione di bicromato potassico nell'uretere sinistro, e da questo lato l'albuminuria fu maggiore che dall'altro.

La diuresi fu solo di poco minore dal lato sinistro. La glicosuria fu, tanto nella quantità percentuale quanto in quella totale, minore dal lato sinistro, e lo stesso dicasi per l'urea.

Nell'ottavo cane si fecero delle iniezioni di bicromato potassico entro il parenchima del rene sinistro. L'albuminuria comparve quasi contemporaneamente dai due lati, però nella sua quantità percentuale essa fu prima un po' più forte a sinistra, poi a destra, ed infine quasi uguale dai due lati. Anche la quantità percentuale di glucosio fu press'a poco uguale. Solamente siccome a sinistra la diuresi fu un po' maggiore, così anche la quantità totale del glucosio fu un po' maggiore da questo lato. Per quel che riguarda la quantità dell'urea, la differenza fu piccola fra le due parti, e seguì l'andamento della glicosuria. Mantenendo poi chiuso per 45' l'uretere sinistro, la diuresi non diminuì affatto da questo lato, ed anche, per quel che riguarda la glicosuria, si ebbe solo una leggera e transitoria diminuzione della quantità percentuale del glucosio. La quantità totale invece rimase sempre un po' superiore da questo lato.

Da queste esperienze appare evidente che, almeno per quanto riguarda il diabete pancreatico sperimentale:

1° Una leggera albuminuria da stasi (cani primo e quinto) fino a grammi 1 per mille di albumina, non fa diminuire sensibilmente la quantità percentuale dello zuccaro; e quindi, in tali casi, la quantità totale del glucosio eliminato sarà solo in relazione colla diuresi maggiore o minore. E ne segue che se, come nel cane secondo, prevalgono i fenomeni neuro-vascolari, per cui, nonostante che si sia posto un laccio intorno alla vena renale, si ha da questo lato aumento della diuresi, la quantità percentuale potrà diminuire, ma quella totale aumenterà. Sembrano fare eccezione a questa regola alcune delle determinazioni dell'esperienza quinta, in cui, ad un dato momento, la quantità percentuale dello

zuccaro, dalla parte del rene da stasi, diminuì moltissimo, nonostante che l'albuminuria fosse molto lieve. Se però si considera che in quell'istante medesimo anche la diuresi discese a circa un quinto di quello che essa era dall'altro lato, bisogna ammettere che il disturbo funzionale di quel rene fosse molto maggiore di quanto non apparisse dalla quantità dell'albumina.

2° Una forte albuminuria da stasi (cani terzo e quarto), non inferiore a grammi 2 per mille di albumina, fa diminuire nell'orina la quantità percentuale e totale dello zuccaro, e ciò tanto più quanto più è grave l'albuminuria. Quando essa raggiunge cifre molto alte (circa il 15-16 per mille), allora lo zuccaro può anche non passare più nell'orina, o passarvi in minima quantità, mentre dall'altro lato ancora si continua ad eliminarne una discreta quantità (grammi 17.5 per mille).

3° Nella nefrite da bicromato potassico lo zuccaro si elimina in maggior quantità dal lato in cui l'albuminuria è minore.

4° Siccome la chiusura temporanea dell'uretere (anche per 45') ha poca influenza sulla diuresi e sulla glicosuria, così detti fenomeni non possono venire attribuiti ad essa, ma solamente alle alterazioni nefritiche.

5° In questi cani, siccome l'orina veniva raccolta contemporaneamente dai due lati, così le variazioni nella glicosuria non possono venire attribuite ad oscillazioni della glicemia; ma sono veramente dovute all'azione dei reni.

6° In generale in questi cani la glicosuria ebbe una spiccata tendenza a scomparire rapidamente anche dal lato sano. Ora, se ciò in qualche raro caso può attribuirsi a frammenti di pancreas rimasti entro il cavo addominale, questa spiegazione non può valere per la loro generalità, data la grande pratica che noi abbiamo oramai di questa operazione. Vero è che i cani furono tenuti digiuni; ma la diminuzione della glicosuria fu molto superiore a ciò che generalmente accade nel digiuno o negli stati agonici. Siccome poi d'altro lato essa scomparve tanto più rapidamente quanto più forte fu l'albuminuria, così può darsi che una grave lesione renale, specialmente se associata a sintomi uremici (il vomito dei nostri cani, che non dipendeva da peritonite), possa condurre alla diminuzione od alla scomparsa della glicosuria; ma ciò sarà un fatto analogo a quello che avviene negli stati cachettici dell'uomo. Del resto, la molto maggior gravità del trauma, che si ebbe in questi cani, può non essere del tutto estranea al fenomeno.

Queste esperienze confermano adunque quanto noi dicevamo a proposito del diabete pancreatico umano, che, cioè, un'albuminuria non superiore all'1 ‰ può decorrere senza influire sulla glicosuria. Ma esse ci danno anche la spiegazione del perchè, somministrando degli idrati di carbonio a diabetici, in cui con una dieta ristretta si sia fatto scomparire lo zuccaro, la glicosuria compaia dopo il medesimo numero di ore, raggiunga il suo massimo dopo il medesimo lasso di tempo, duri lo stesso numero di ore, ed abbia una intensità uguale tanto se i diabetici presentano albuminuria quanto se essi ne sono privi. Ciò risulta tanto dall'esperienza nostra, quanto da quella del Külz, il quale estese l'esperimento a 97 casi. Dalle sue ricerche risulta che, mentre nei diabetici non albuminurici

la glicosuria cominciò nella prima ora, raggiunse il massimo talora alla seconda, ma generalmente alla terza, e finì entro le sei ore; invece nei diabetici albuminurici la eliminazione dello zuccaro cominciò alla prima ora, cessò entro le 6 ore, ma raggiunse il suo massimo, quasi costantemente, alla seconda ora. Il KÜLZ, il quale sostiene che i casi con albuminuria sono più antichi degli altri, spiega il fatto ammettendo che in essi il corpo abbia perduto la facoltà di trattenere lo zuccaro: ad ogni modo però si può dire che l'albuminuria non ritardò la eliminazione del glucosio. Solo in alcuni di quei casi in cui l'albuminuria fu veramente notevole, la quantità dello zucchero eliminato fu minore di quella degli altri; ma essa durò lo stesso numero di ore, e raggiunse il suo acme alla terza ora, invece che alla seconda.

Naturalmente non bisogna dimenticare, che il potere di assimilazione è molto vario nei diversi diabetici, anche a prescindere dallo stato dei loro reni; ma trattandosi di esperienze molto numerose, e che sono in accordo coi nostri dati sperimentali e clinici, un certo valore non si può ad esse negare

Quanto alla prognosi, noi riteniamo che nel diabete pancreatico un'albuminuria leggera non abbia di per se importanza sullo stato generale degli infermi e sull'andamento della malattia; ma che essa talora l'acquisti in quanto spesso è l'espressione di malattie complicanti o di cachessia. L'albuminuria leggera, dovuta alla eccessiva funzionalità dei reni, non dovrà mai preoccupare il medico; e così dicasi anche di alcune albuminurie discrete, se, come substrato di esse, si avrà un rene diabetico genuino.

La comparsa dell'albumina nelle orine solo in casi eccezionali ci farà cambiare il regime degli infermi, dovendo noi ricordarci che quantità anche abbastanza rilevanti di albumina si videro scomparire colla dieta antidiabetica. Solo quando essa, associandosi a forte cachessia, fa aumentare negli infermi la tolleranza per gli idrati di C si dovrà nel loro trattamento tener conto di questo fatto.

*(Continua).*

---

## II.

## OSPEDALE MAGGIORE DI BOLOGNA

# Il ricambio materiale nell'anchilostomoanemia

per il Dott. GIUSEPPE VANNINI, Direttore di laboratorio.

Lo studio del ricambio della materia, quantunque conti appena mezzo secolo di vita, ha fatto mirabili progressi, specialmente per opera dei ricercatori tedeschi, tra i quali merita essere ricordato in particolar modo l' illustre VON NOORDEN.

Ciò nondimeno, numerose questioni, anche d'ordine fondamentale, restano

tuttora insolute, e in molti processi morbosi poco o nulla si sa intorno al modo, con cui la materia si scompone, e l'organismo se ne vale per il mantenimento del proprio bilancio e per lo sviluppo d'energia sotto forma di calore e lavoro.

Poco si è fatto sul ricambio dell'anchilostomoanemia; per cui stimo opportuno a questo poco aggiungere il frutto delle ricerche da me eseguite nei malati d'anchilostomiasi, che sono venuti alla mia osservazione nell'Ospedale Maggiore di Bologna.

Le ricerche sul ricambio sono state condotte secondo tutte le norme prescritte, fedelmente osservate sino allo scrupolo. Essendo ben note (1), credo superfluo il ricordarle qui. Riguardo ai metodi d'analisi ho determinato l'N col metodo di Kjeldhal-Ulsch; l'urea col metodo di Mörner-Sjöqwist; l'$NH_3$ col metodo di Schlösing; l'a. urico col metodo di Salkowsky-Ludwig. Ho determinato, nelle feci e negli alimenti, i grassi mercè l'estrazione con etere anidro sino a peso costante; gli idrati di carbonio secondo i procedimenti di Sachsse e Allihn. Quanto al Cl e al $P_2O_5$, nelle feci e negli alimenti ho fatto dapprima le ceneri con l'aggiunta di nitro e carbonato sodico; quindi ho determinato il Cl secondo Vohlard e l'$P_2O_5$ allo stato di pirofosfato di Mg, previa precipitazione allo stato di fosfomolibdato ammonico, secondo Sonnenschein. Nelle urine ho determinato il Cl col metodo di Vohlard e l'$P_2O_5$ col metodo di Neubauer, servendomi come indicatore della coccíniglia. Ho fatto ricorso al metodo di Salkowsky per la determinazione dell'$H_2SO_4$ totale e coniugato. Ho determinato dell'urina non l'acidità apparente, ma la reale, aggiungendo un eccesso di una soluzione N/10 alcalina, e determinando poi quest'eccesso con una soluzione N/10 di HCl, previa precipitazione dei fosfati e carbonati neutri con una soluzione N/10 di $BaCl_2$.

Espongo in breve le storie dei malati, ponendo in rilievo principalmente quello che più interessa l'argomento in discorso.

Osservazione I. — E. Goretti, di anni 37, fornaciaio, entra nella sezione diretta dall'egregio prof. Vitali il 4 aprile 1898.

*Anamnesi.* — È di sana famiglia; non ricorda aver sofferto alcuna malattia grave. Un anno fa cominciò ad essere molestato da capogiri, affanno di respiro, cardiopalmo, debolezza, dimagramento, benchè l'appetito si conservasse buono. Da qualche tempo accusa senso di bruciore e dolore all'epigastrio. Alvo regolare.

*Esame obbiettivo.* — Uomo di alta statura, di conformazione scheletrica regolare, di robusta costituzione, del peso di kg. 64. 4. Assai pallide le mucose, la cute pure pallida e un po' giallognola. Alcuni gangli ingrossati agli inguini e lungo gli sternocleidomastoidei. Temperatura normale.

Normale l'apparato respiratorio.

Si osserva una scossa diffusa a tutta la regione mammaria; appaiono pulsanti le carotidi, le succlavie, le omerali e le radiali. Il polso è piccolo, della frequenza media di 60 battute. L'apice cardiaco giunge al VI° spazio 2 cm. all'esterno dell'emiclaveare; il margine superiore al II spazio, il destro a 2 cm.

(1) V. Norden. *Nozioni fondamentali per le ricerche sul ricambio organico.* Trad. it. del Grasselli, 1897.

dalla marginale dello sterno. La punta nei movimenti di lateralità si sposta di 4 cm. I toni sono deboli, più distinto il secondo sulla polmonare. Su tutti i focolai si avverte un rumore sistolico, che presenta il massimo d'intensità e d'asprezza sulla polmonare. Detto rumore si sente più accentuato nei movimenti della persona. Sul bulbo della giugulare si sente un rumore aspro, talora coi caratteri di quello di trottola.

L'addome è un po' tumido, indolente alla pressione, con risonanza timpanica. Appetito buono, regolare la finale funzione dell'intestino. Stomaco e fegato in limiti normali. La milza s'avverte appena a livello dell'arco costale e misura cm. 15 × 8.

Le feci contengono numerose uova d'anchylostoma duodenalis, nessuna d'altri parassiti. Urine normali.

Nel sangue a fresco non si notano che poche differenze nella grandezza delle emazie e lievi alterazioni di forma. Corp. rossi: 2,142,000. Emoglobina (Fleischl) 20. Valore globulare 0.47.

*Diari.* — 11 aprile. A digiuno il malato prende una bistecca e un pane; circa un'ora e mezza dopo si estrae dallo stomaco un liquido giallo grigio, con molti residui alimentari e senza muco, di odore acre e a reazione acida, contenente:

| | |
|---|---|
| HCl libero: no | Albumosio: sì |
| A. lattico: sì | Peptone: no |
| Acidità totale: 0.657 ‰ | Destrina: sì |
| Albumina: sì | Zucchero: reazioni molto evidenti. |

12 aprile. Il malato ha tenuto in precedenza la III^a^ dieta d'ospedale del valore approssimativo di cal. 1750 con 70-75 gr. d'albumina. Il 12 si cominciano le ricerche sul ricambio, che si proseguono anche nei due giorni seguenti. L'alimentazione è in allora costituita di: pane bianco gr. 300, burro 50, brodo 600, latte 1100, carne lessata 110, uova 1, zucchero 60, cognac 50, marsala 100, acqua 700, del valore di Cal. 2482.67, cioè di Cal. 38.5 per kilo del peso corporeo.

Le feci del periodo della ricerca pesano gr. 686. La composizione loro, come pure quella dell'alimentazione giornaliera, è indicata nella tabella I.

Tabella I.

| | S. secca | N. | Albumina N. × 6.25 | Grassi | Idrati di C. |
|---|---|---|---|---|---|
| Razione giornaliera . . . . . . . | 481.8 | 16.67 | 104.19 | 105.78 | 261.40 |
| Feci in toto . . . . . . . . . . . | 151 | 9.86 | 61.625 | 33.22 | 6.90 |

Durante la degenza in ospedale la temperatura si mantenne quasi sempre normale; solo nei primi tempi qualche lieve innalzamento repentino sino al 37.6°. L'appetito fu sempre buono. Fu amministrato timolo, e al 30 maggio non si potè più accertare la presenza di uova nelle feci.

Osservazione II. — Dino Masina, di anni 17, falegname, entra nella sezione Vitali il 19 luglio 1898.

*Anamnesi.* — I genitori sono viventi e sani; due fratelli hanno sofferto d'anchilostomiasi. Nel 1897 fu curato per anchilostomiasi. Nell'inverno ammalò di polmonite, della quale guarì in 22 giorni. Entra in ospedale per febbre tifoidea; la febbre cessa del tutto il 10 agosto.

*Esame obbiettivo.* — 13 ottobre 1898. Le mucose e la pelle sono alquanto pallide; lo stato di nutrizione soddisfacente; il peso corporeo di kg. 50.4. Nulla d'anormale all'esame dei diversi apparati. L'appetito è buono. Da diverso tempo ha la IV dieta del valore approssimativo di Cal. 1900 con circa 85 gr. di albumina La funzione dell'alvo è regolare. Nelle feci si trovano uova di anchilostoma e di tricocefalo. All'esame del sangue: corp. rossi 4,744,000, corp. bianchi 7145 (1:664). Emoglobina 65, valore globulare 0.685.

Si praticano le ricerche sul ricambio nei giorni 13, 14, 15 ottobre, durante il qual tempo il malato introduce ogni giorno una dieta, costituita di: latte 1200, carne lessata 120, pane bianco 300, burro 60, zucchero 60, brodo 600, uova 1, marsala 100, acqua 400, del valore di cal. 2185 (cal. 43 per kilo).

Le feci, raccolte nel periodo della ricerca pesano fresche gr. 465.

TABELLA II.

| | S. secca | N. | Albumina N. × 6.25 | Grassi | Idrati C. |
|---|---|---|---|---|---|
| Gli alimenti d'un giorno contengono | 510.3 | 18.93 | 118.3 | 82.89 | 226.71 |
| Le feci di tutto il periodo contengono | 69.5 | 5.30 | 33.125 | 13.337 | 5.46 |

Nelle urine non si è trovato albumina nè zucchero. I loro caratteri sono indicati nella tabella III.

TABELLA III.

| | Quantità | Colore e trasparenza | P. S. | Acidità totale in HCl. | N. totale |
|---|---|---|---|---|---|
| 13-14 ottobre . . . . | cmc. 2290 | giallo paglierino limpido. | 1017 | . . | 17.633 |
| 14-15 id. . . . . | » 1525 | id. | 1020 | 1.566 | 18.361 |
| 15-16 id. . . . . | » 1240 | id. | 1021 | 2.007 | 16.655 |

OSSERVAZIONE III. — Raffaele Masina, fratello di Dino, di anni 6, è accolto nella sezione VITALI il 21 luglio 1898.

*Anammesi.* — Fu portato in America a 7 mesi. Sembra che ad un anno presentasse pallore, indebolimento, dimagrimento, diarrea. Si rimise dopo qualche tempo; ma in appresso si manifestarono alternative di miglioramento e peggioramento, quasi ogni 3-4 mesi. Tornato in Italia, perdurò tale stato: s'aggiunse leggero affanno di respiro, non altri sintomi subbiettivi. In luglio 1897 entrò in ospedale, ove fu curato per anchilostomiasi. Rientrò il 21 luglio 1898 per febbre tifoidea. Dal 16 settembre il malato tiene regolarmente la III dieta

*Esame obbiettivo.* — 11 ottobre 1898. Bambino gracile, in mediocre stato di nutrizione, del peso di kg. 26. Le mucose e la cute presentano un color pallido Temperatura normale. L'esame degli organi interni non offre alterazioni rilevabili. L'addome è un po' tumido. Ha talora più d'una scarica alvina al giorno di materie molli. Nelle feci si contengono uova di anchilostoma e di tricocefalo.

Il sangue presenta: corp. rossi 2,808,000, corp. bianchi 11,803 (1:238). Emoglobina 50. Val. globulare 0.88.

Nei giorni 13, 14, 15 ottobre si studia il ricambio organico. Il malato introduce ogni giorno: latte 800, carne lessata 80, pane bianco 200, burro 40, zucchero 40, brodo 400, uova 1, marsala 100, acqua 300, razione del valore di combustione di Cal. 1456 e quindi di Cal. 56 per ogni kilo del peso corporeo.

Durante questo periodo le feci eliminate pesano gr. 895.

Tabella IV.

| | S. secca | N. | Albumina | Grassi | Idrati C. |
|---|---|---|---|---|---|
| L'alimento giornaliero contiene . . | 341.96 | 12.62 | 78.88 | 56.73 | 151.14 |
| Le feci in totalità contengono . . | 65 | 4.38 | 27.375 | 7.94 | 5.73 |

Le urine, come in precedenza, non contengono albumina nè zucchero. La tabella V ne dà i caratteri.

Tabella V.

| | Quantità | Colore e trasparenza | P. S. | Acidità totale in HCl | N. totale |
|---|---|---|---|---|---|
| 13-14 ottobre . . . . | cmc. 1250 | giallo ambra limpido | 1013 | 0.4015 | 34.315 |
| 14-15 id. . . . . | » 875 | id. | 1019 | 1.384 | |
| 15-16 id. . . . . | » 1075 | id. | 1018 | 1.34 | |

Osservazione IV. — Raffaele Farnè, d'anni 41, materassaio, entra nella sezione diretta dall'egregio prof. Mazzotti, il 9 ottobre 1898.

*Anamnesi.* — Nessun precedente ereditario nè morboso degno di nota. Le sue sofferenze cominciarono sul finire dell'agosto ultimo scorso con nausea, eruttazioni amare dopo i pasti, pesantezza allo stomaco, pur conservandosi buono l'appetito. Contemporaneamente le feci divennero liquide, mucose, e le evacuazioni abbondanti. Non ebbe mai vomito, nè notò presenza di sangue nelle materie alvine. Quando fatica ha senso d'oppressione al petto, peso al capo, martellamento alle tempia.

*Esame obbiettivo.* — Uomo di alta statura, a scheletro regolare, in discreto stato di nutrizione, con masse muscolari bene sviluppate, del peso corporeo di kg. 67. Le mucose sono pallide e la cute pallido giallognola. Temperatura normale.

Normale l'apparato respiratorio.

L'urto del cuore s'avverte al IV spazio, 2 centimetri all'interno dall'emiclaveare; l'apice trovasi al V spazio, 2 centimetri fuori di detta linea. Normali sono gli altri limiti del cuore: il fascio vascolare misura 8 cm. Il primo tono alla punta è debole e accompagnato da un rumore di soffio che meglio s'avverte nel IV spazio intercostale sinistro. Il secondo sulla polmonare è rinforzato e spesso sdoppiato. Pulsazioni 60.

L'addome è di forma normale, indolente. La milza e il fegato hanno dimen-

sioni normali. Buon appetito, alvo regolare. Nelle feci numerose uova d'anchilostomi. Urine normali.

I corpuscoli rossi sono pallidi, bene disposti in pile, di grandezza per la maggior parte uniforme. Pochi microciti, poche forme di poichilocitosi. Corpuscoli rossi 2,976,000, corpuscoli bianchi 5564 (1 : 545). Emoglobina 30; val. glob. 0. 50.

16 ottobre. Si amministrano a digiuno 60 gm. farina d'avena e 200 di brodo. Dopo 45 minuti si estraggono 90 cmc. di liquido grigiastro, con residui alimentari e scarso muco, d'odore un po' rancido, acido, contenente:

HCl libero . . 1. 277 per mille.
Acido lattico, sì.
Acidità totale 2. 555 »
Albumina, sì.
Albumosio, sì.
Peptone, no.
Destrina, sì.
Zucchero, sì.

18 ottobre. Si cominciano le ricerche sul ricambio per un periodo di 3 giorni. Il malato dal giorno d'ingresso in ospedale ha tenuto una dieta del valore di circa 1750 Calorie. Durante il periodo di ricerche introduce ogni giorno: latte 1000, brodo 600, burro 50, carne lessata 120, pane bianco 300, uova 1, zucchero 60, marsala 100, acqua 200; alimentazione del valore di Calorie 2565. 75 (Calorie 38 per chilo).

Le feci corrispondenti pesano gm. 568.

La tabella VI indica la composizione dell'alimentazione giornaliera e delle feci raccolte durante il periodo della ricerca.

Tabella VI.

| | S. secca | N. | Albumina | Grassi | Idrati C. |
|---|---|---|---|---|---|
| Alimentazione . . . . . . . . . . | 513. 3 | 20. 88 | 130. 5 | 105.83 | 255. 24 |
| Feci. . . . . . . . . . . . . . . | 106. 5 | 6. 49 | 40. 562 | 28. 201 | 9. 65 |

Nelle urine nessun principio anormale. Si mostrano di un giallo paglierino, limpide, coi caratteri segnati nella tabella VII.

Tabella VII.

| | Quantità | P. S. | Acidità totale in HCl | N. totale |
|---|---|---|---|---|
| 18-19 ottobre . . . | cmc. 2430 | 1019 | .. | 18. 847 |
| 19-20 id. . . . | » 1590 | 1022 | 2. 75 | 19. 89 |
| 20-21 id. . . . | » 1660 | 1024 | 2. 684 | 18. 094 |

20 ottobre. Coefficiente urotossico 0. 888.

22 ottobre. Coefficiente urotossico 0. 700

4 dicembre. Si è intrapresa il 23 novembre la cura con l'acido timico, che ha dato buoni effetti. Il peso corporeo è salito a kg. 70; il coefficiente urotossico sceso a 0. 523.

Osservazione V. — Pietro Vanzella, d'anni 29, bracciante, è ammesso nella sezione Mazzotti il 1° febbraio 1899.

*Anamnesi.* — Nulla di rimarchevole nel gentilizio. In antecedenza ha goduto florida salute. Si recò nel 1895 nel Brasile, ove poco dopo fu colto da febbri quotidiane, iniziantisi con brivido, della durata di 5-6 ore. Nello stesso tempo aveva forte cefalea, vomito, diarrea abbondante. Tali disturbi durarono circa 4 mesi. Le febbri si ripeterono diverse volte ad intervalli di mesi. Dopo le febbri dal principio del 1898 gli rimase spossatezza, crebbe il pallore, che già aveva notato dopo le prime febbri. Si rinnovò la diarrea, che gli durò per breve tempo anche in Italia, ove fece ritorno nell'autunno del 1898. In Italia la debolezza e il malessere non gli consentirono d'attendere al lavoro.

*Esame obbiettivo.* — Statura piuttosto bassa, scheletro regolare, nutrizione scaduta, peso corporeo kg. 58. Pelle molto pallida, tendente al giallognolo.

Normale l'apparato respiratorio.

Non è visibile l'urto della punta. Pulsazione sistolica alla fossetta del giugulo, che è molto pronunciata; ondulazione delle vene del collo, determinata dal pulsare delle arterie sottostanti. L'impulso cardiaco è valido. La punta arriva al margine superiore della VI costola a cm. 1 1/2 fuori dell'emiclaveare; normali gli altri limiti. Il fascio vascolare misura cm. 7 1/2. Il primo tono alla punta è debole, seguito da un rumore, che occupa la breve pausa e s'accresce d'intensità nei vivaci movimenti. Il secondo sulla polmonare è forte e qualche volta sdoppiato; è pure forte il secondo aortico.

Mancano diversi denti, alcuni sono cariati; le gengive facilmente sanguinanti: la mucosa orale assai pallida. L'addome leggermente tumido, indolente. Il fegato ha limiti normali, la milza misura cm. 21 × 12.

Ha buon appetito e va di corpo regolarmente una volta ogni giorno. Le materie sono formate e contengono molte uova di anchilostoma e alcune di tricocefalo.

I corpuscoli rossi del sangue sono pallidi, regolari per grandezza e forma; hanno poca tendenza a disporsi in pile; rare però le forme colorabili a fresco col bleu di metilene. Corpuscoli rossi 2,250,000; corpuscoli bianchi 7700 (1 : 250.). Emoglobina 30; val. glob. 0. 66.

*Diari.* — Nei primi giorni di degenza ebbe qualche po' di febbre; la temperatura non superò il 38. 2 e gradatamente discese alla normale, mantenendosi poi sempre tale. Ha la III dieta più un pane, del valore di circa 2000 Calorie con 90 gm. d'albumina.

18 febbraio. A digiuno si amministra un pasto di prova, consistente in farina d'avena e brodo. Dopo circa 3/4 si estraggono 75 cmc. di liquido denso, acido, contenente:

| | |
|---|---|
| HCl libero . . 0. 073 per mille. | Albumosio, sì. |
| Acido lattico, sì. | Peptone, no. |
| Acidità totale 2. 19 » | Destrina, sì. |
| Albumina, sì. | Zucchero, sì. |

20 febbraio. Si incominciano le ricerche sul ricambio, che si protraggono per 6 giorni consecutivi, distinti in due periodi. Durante questo tempo il malato introduce la stessa quantità di vitto (latte 1000, carne lessata 100, pane bianco 300, burro 50, brodo 500, uova 1, zucchero 60, marsala 100, acqua 500), ma di composizione un po' diversa come dimostra la tabella VIII, dalla quale risulta che il valore di combustione della dieta è per il primo periodo di Calorie 2348 (40 Calorie per chilo) e per il secondo di calorie 2263 (39 Calorie per chilo).

Le feci emesse sono state per il primo periodo di gm. 28?, per il secondo di gm. 300. 20.

TABELLA **VIII**.

| | S. secca | N. | Albumina | Grassi | Idrati C. | Cl. | $P_2O_5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gli alimenti del 1° periodo contengono (pro die). . . | 507.636 | 16.41 | 102.56 | 91.18 | 258.50 | 5.024 | 3.3487 |
| Gli alimenti del 2° periodo contengono (pro die). . . | 494.615 | 15.80 | 98.75 | 83.78 | 238.94 | 4.572 | 3.3902 |
| Le feci del 1° periodo contengono. . . . . . . . | 69.512 | 3.91 | 24.437 | 19.28 | 2.54 | 0.1578 | 2.667 |
| Le feci del 2° periodo contengono. . . . . . . . | 73.95 | 3.94 | 24.625 | 20 95 | 1.43 | 0.07 | 2.245 |

Le urine non hanno contenuto mai principii anormali. I loro caratteri si desumono dalla tabella IX.

TABELLA **IX**

| | Quantità | P. S. | Acidità totale in HCl | N. totale | Urea | N. $H_3$ | A. urico | $H_2SO_4$ coniugato | $H_2SO_4$ preformato | Cl. | $P_2O_5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20-21 febbraio | cmc. 1404 | 1020 | 2.349 | 15.037 | 26.27 | 0.54 | 1.197 | 0.343 | 2.376 | 5.822 | 2.316 |
| 21-22 id. | » 1181 | 1022 | 1.55 | 15.45 | 26.85 | 0.47 | 1.289 | 0.343 | . . | 4.555 | 2.61 |
| 22-23 id. | » 1098 | 1021 | 1.53 | 15.19 | 28.16 | 0.37 | 1.294 | 0.294 | 2.266 | 4.394 | 2.57 |
| 23-24 id. | » 1402 | 1017 | 2 057 | 14.78 | 25.58 | 0.46 | 1.363 | 0.282 | 2.254 | 4.4938 | 2.68 |
| 24-25 id. | » 1075 | 1022 | 1.655 | 15.125 | 26.68 | 0.36 | 1.203 | 0.172 | 2.217 | 4.30 | 2.814 |
| 25-26 id. | » 1248 | 1019 | 1.95 | 14.78 | 25.99 | 0.37 | 1.143 | 0.27 | 2.303 | 4.587 | 2.74 |

27 febbraio. Coefficiente urotossico 0.709.

Si fa nuovamente l'esame del contenuto gastrico. Dopo **3**/4 dall'aspirazione di una minestra di farina d'avena e brodo si estraggono 90 cmc. di liquido denso grigio-verdastro, a reazione acida, contenente:

Acido lattico, sì.
HCl libero, tracce.
Acidità totale 0.346 per mille.
Albumina, sì.

Albumosio, sì.
Peptone, no.
Zucchero, sì.

1° marzo. Si amministrano un'ora prima del pranzo 20 cgm. KJ; la presenza del J nella saliva si rivela dopo 12 minuti.

TABELLA **X**.

*Esami d'urina.*

| | Quantità | P. S. | N. totale | N. dell'urea |
|---|---|---|---|---|
| 30 marzo . . . | cmc. 1960 | 1015 | 12.80 | 11.17 |
| 1° aprile . . . | » 2293 | 1013 | 16.35 | 14.30 |

Si comincia la cura del timolo; il 27 aprile non si rinviene nelle feci alcun anchilostoma adulto, e l'esame microscopico fatto alcuni giorni appresso, non svela più la presenza delle uova del parassita.

2 aprile. La nutrizione è molto migliorata: il peso corporeo è salito a kg. 61. Il sangue contiene: corpuscoli rossi 3,623,000, corpuscoli bianchi 10,365 (1 : 350). Emoglobina 40; val. glob. 0. 55; coefficiente urotossico 0. 422.

24 maggio. L'appetito è sempre buono, e dal 24 marzo l'infermo mangia la III dieta più tre pani del valore calorifico approssimativo di 2500 Calorie con circa 100 gm. di albumina. Nei molti esami ripetuti non si trovano uova di parassiti nelle feci. Il peso corporeo è di kg. 61. 300. Il sangue nulla d'anormale presenta all'esame a fresco: corpuscoli rossi 3,922,500, corpuscoli bianchi 3419 (1 : 1147). Emoglobina 70. Val. glob. 0. 875

26 maggio. Nuove ricerche si praticano sul ricambio dal 26 al 30. L'alimentazione d'ogni giorno consiste in: latte 1000, brodo 500, burro 60, carne lessata 120, pane 400, zucchero 50, uova 1, marsala 100, acqua 190, del valore di Calorie 2785 (45 Calorie per chilo).

Le feci corrispondenti pesano grammi 407.

Nella tabella XI è indicata la composizione del vitto giornaliero e delle feci di tutto il periodo.

TABELLA **XI**.

| | S. secca | N. | Albumina | Grassi | Idrati C. | Cl. | $P_2 O_5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vitto. . . . . . . | 603. 01 | 21. 83 | 136. 56 | 105. 56 | 303. 30 | 5. 184 | 4. 0308 |
| Feci . . . . . . . | 102. 50 | 5. 99 | 37. 43 | 26. 31 | 5 03 | 0. 291 | 3. 2594 |

Le urine hanno i caratteri notati nella tabella XII.

TABELLA **XII**.

| | Quantità | P. S. | Acidità totale in HCl. | N. totale | Urea | $NH_3$ | A. urico | $H_2 S O_4$ coniugato | $H_2 S O_4$ preformato | Cl. | $P_2 O_5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 26-27 maggio. | cmc. 1375 | 1023 | 1. 8469 | 19. 423 | 37. 96 | 0. 374 | 0. 70 | 0. 233 | 3. 222 | 6. 802 | 2. 8798 |
| 27-28 id. . | » 1315 | 1023 | 1 837 | 18. 76 | 34. 67 | 0. 61 | 0. 65 | 0. 27 | 3. 442 | 5. 548 | 2. 926 |
| 28-29 id. . | » 925 | 1029 | 1. 75 | 16. 49 | 29.42 | 1. 20 | 0. 54 | 0. 245 | 3. 173 | 4.07 | 3. 11 |
| 29-30 id. . | » 1019 | 1028 | 2. 64 | 20. 2 | 38. 97 | 0. 08 | 0. 77 | 0. 22 | 3. 528 | 4. 15 | 3. 428 |

OSSERVAZIONE VI. — Mantovani Virginia, moglie del malato precedente, entra nella sezione Mazzotti il 22 giugno 1899.

*Anamnesi.* — I genitori vivono in buona salute. Nella famiglia materna vi sono stati malati di tubercolosi. Ha 4 fratelli, di cui 2 hanno salute malferma: una sorella fu operata per ascessi freddi. Ha sofferto il morbillo; a 16-17 anni una lieve malattia, di cui s'ignora la natura: poi disturbi anemici, dei quali guarì dopo una cura ferruginosa. Sposa da 5 anni, ebbe 4 figli, dei quali uno

morì nel Brasile, ove si recò nel 1895. Appena in Brasile, fu colta da frequente mal di capo, dolore al basso ventre, prostrazione e per diversi mesi ebbe diarrea con feci leggermente sanguinolenti. Dopo un anno il colorito del volto si fece pallido; solo a disagio poteva attendere alle proprie faccende. Ammalò di febbre gialla nell'estate del 1897 per 1[illegible] giorni; rimase molto debole, giallognola, con ronzii agli orecchi, inappetenza, facile dispnea e talora deliquio. Tornata in Italia nell'autunno del 1898, le sue sofferenze si mitigarono senza però disparire; l'appetito s'accrebbe, specie durante la gravidanza, che ebbe termine il 28 aprile 18[illegible]9. Il bambino nacque gracile, ma tuttora vive e sta bene. Ha allattato sin verso la prima metà di giugno Le mestruazioni sono state sempre regolari, solo però copiose e spesso accompagnate a leucorrea. È stata sempre stitica in questi ultimi tempi.

*Esame obbiettivo.* — Donna alta, di scheletro regolare, del peso di kg. 55.800. Pelle pallido-giallognola. Nulla ai gangli linfatici.

Normale l'apparato respiratorio.

L'urto della punta è diffuso, s'avverte una pulsazione sistolica all'epigastrio e allo jugulo. L'urto cardiaco è debole, il polso piccolo della frequenza di 85-86 battute. La punta arriva al margine superiore della VI costola un po' all'esterno dell'emiclaveare; il margine superiore alla II costola; il destro a 4 cm. dalla linea mediana. Il fascio vascolare misura cm. 6 e mezzo. Alla punta il secondo tono è più forte del primo, che è accompagnato da un lievissimo rumore di soffio, che si sente un po' più distinto in corrispondenza del terzo e quarto spazio e non si modifica sensibilmente col lavoro muscolare Il secondo tono polmonare è piuttosto vibrato e secco; talora, ma raramente, sdoppiato.

I denti sono ben conservati, la lingua pulita. L'addome un po' rotondeggiante, indolente. Il fegato e la milza hanno limiti normali Ha discreto appetito, la sua dieta ha un valore approssimativo di Calorie 1334. Nelle feci si contengono uova di anchilostoma e di tricocefalo.

I corpuscoli rossi del sangue sono pallidi, quasi tutti eguali per forma e grandezza; rare forme di poichilocitosi, rarissimi globuli colorabili a fresco col bleu di metilene. Corpuscoli rossi 3,250,000; corpuscoli bianchi 5,800 (1:560). Emoglobina 42; val. glob. 0.65.

Urine normali.

*Diari.* 25 giugno. Dacchè trovasi in ospedale non accusa più pesantezza di stomaco; l'appetito è migliorato. Regolare lo svuotamento dell'intestino. Sovente ha un po' di mal di capo.

La mattina del 25 e quella del 26 si amministra un pasto di prova (farina d'avena e brodo). Dopo un'ora si estrae un liquido giallognolo a reazione acida, coi caratteri notati nella tabella XIII.

TABELLA **XIII.**

| | 25 giugno | 26 giugno |
|---|---|---|
| A. lattico . . . . . . | .. | sì |
| H. Cl. libero. . . . . | 0.95 ‰ | 0.73 ‰ |
| Acidità totale . . . . | 2.28 ‰ | 1.50 ‰ |
| Albumina . . . . . . | sì | sì |
| Albuminosio . . . . . | sì | sì |
| Peptone . . . . . . . | tracce | no |
| Destrina. . . . . . . | sì | .. |
| Zucchero . . . . . . | no | .. |

8 luglio. Ha avuto le mestruazioni dal 1-7 regolari, solo con qualche dolore addominale.

9 luglio. Si cominciano le ricerche sul ricambio per un periodo di 4 giorni. La dieta è costituita di: latte 1000, pane bianco 300, carne lessata 100, brodo 500, zucchero 40, uova 1, marsala 100, acqua 175, del valore di Calorie 2393 (43 Calorie pro kilo).

Le feci dei quattro giorni pesano gr. 440.

La composizione dell'alimento d'un giorno e delle feci del periodo è esposta nella tabella XIV.

TABELLA **XIV**.

| | S. secca | N. | Albumina | Grassi | Idrati C. | Cl. | $P_2O_5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alimento . . . . . . | 455. 4 | 17. 2 | 107. 50 | 109. 78 | 227. 34 | 4. 269 | 3. 364 |
| Feci. . . . . . . . | 66. 7 | 4. 37 | 27. 31 | 14. 414 | 4. 4 | 0. 517 | 2. 6645 |

Le urine, che non contengono principii anormali, offrono i caratteri della tabella XV.

TABELLA **XV**.

| | Quantità | P. S. | Acidità totale in HCl. | N. totale | Urea | $NH_3$ | A. urico | $H_2SO_4$ coniugato | $H_2SO_4$ preformato | Cl. | $P_2O_5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 9-10 luglio . | cmc. 1720 | 1015 | 2. 134 | 12. 66 | 26. 109 | 0. 432 | 0. 41 | 0. 172 | 2. 401 | 7. 1299 | 2. 15 |
| 10-11 id. . | » 770 | 1028 | 1. 56 | 14. 12 | 25. 65 | 0. 55 | 0. 24 | 0. 172 | 2. 707 | 2. 548 | 2. 52 |
| 11-12 id. . | » 1054 | 1020 | 1. 847 | 15. 49 | 27. 57 | 1. 03 | 0. 42 | 0. 172 | 2. 707 | 3. 4588 | 2. 688 |
| 12-13 id. . | » 855 | 1025 | 1. 693 | 14. 83 | 29. 08 | 0. 91 | 0. 45 | 0. 184 | 2. 732 | 2. 658 | 2. 785 |

## IL RICAMBIO TOTALE.

Non mi risulta che siano state praticate esatte e complete ricerche sul totale ricambio nell'anemia dipendente dall'anchilostomiasi.

Sono tuttavia interessantissime le determinazioni sullo scambio gazoso, fatte da BOHLAND e GEPPERT e pubblicate nella dissertazione di MEYER (1). Essi hanno trovato nell'anchilostomoanemia per kilo e minuto un consumo di 6. 28 - 4. 78 cmc. $O_2$ e rispettivamente una produzione di 5. 68 - 3. 94 cmc. $CO_2$. Tali cifre sono un po' superiori a quelle desunte come media delle determinazioni fatte in organismi normali (3. 81 cmc. $O_2$ - 3. 08 cmc. $CO_2$). Probabilmente del fenomeno diversi sono i fattori. Senza dubbio vi ha una parte notevole l'accresciuta attività del cuore e del respiro, che negli individui anemici interviene per provvedere

(1) MEYER R. *Ueb. den $O_2$ Verbrauch und die $CO_2$ Ausscheidung bei den verschiedenen Formen der Anämie*. Dissert. Bonn, 1892.

ai tessuti la normale quantità di $O_2$, non ostante la diminuzione del numero dei corpuscoli rossi o del loro valore globulare.

Quindi per l'anchilostomiasi, come in altre forme d'anemia cronica (clorosi, leucemia, anemia perniciosa progressiva) sicuramente non vi ha la limitazione nei processi di ossidazione, da tempo ammessa e per molto tempo sostenuta dalla clinica, specie in base ai noti esperimenti di BAUER (1).

L'anemico per anchilostomiasi consuma per lo meno la stessa quantità di $O_2$ d'un organismo sano, cui corrisponderà una produzione di calorie non inferiore a quella di un sano.

## IL RICAMBIO DELL'ALBUMINA.

Le prime osservazioni in proposito si debbono al prof. BOHLAND di Bonn (2) il quale pubblicò le ricerche fatte in due casi (in uno dei quali però non fu determinato l'N degli alimenti ingeriti), donde concluse per una distruzione patologica dell'albumina nell'anchilostomoanemia.

In appresso il BATTISTINI e il MICHELI (3) studiarono con tecnica rigorosa il ricambio in un giovane fornaciaio e trovarono in cinque giorni una ritenzione di gr. 5.33 di N. Si tratta qui di un risparmio d'albumina veramente considerevole, che a ragione gli AA. in parte attribuiscono al fatto, che il malato, in precedenza male e insufficentemente nutrito, fu sottoposto a una dieta generosa (105 gr. di albumina e 46 calorie per kilo); non si trattava di un caso di anchilostomiasi molto grave, e le ricerche furon fatte in un periodo in cui il malato era sensibilmente migliorato. Concludono affermando, che « forse l'aumento nella scomposizione dell'albumina, notato già dal BOHLAND, è in rapporto con speciali circostanze, che forse non si verificano in tutti i casi ».

Le mie ricerche in proposito hanno dato i risultati della tabella XVI.

TABELLA **XVI.**

| | Durata ricerche | N. introdotto pro die | Calorie per kg | N. feci e urina | N. nel corpo pro die | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I. Masina Dino . . | 3 giorni | 18.93 | 43 | 19.31 | — 0.38 | |
| II. Masina Raffaele . | 3 id. | 12.62 | 56 | 12.90 | — 0 28 | |
| III. Farnè. . . . . . | 3 id. | 20.88 | 38 | 21.10 | — 0.22 | |
| IV. Vanzella . . . . | 3 id. | 16.41 | 40 | 16.53 | — 0.12 | Ricerche consecutive. |
| Id. . . . . | 3 id. | 15.8 | 39 | 16.22 | — 0.42 | |
| Id. . . . . | 4 id. | 21.83 | 45 | 20.22 | + 1.61 | A convalescenza finita. |
| V. Mantovani Virg. | 4 id. | 17.2 | 43 | 15.37 | + 1.83 | |

(1) BAUER J. *Ueb. die Zersetzungsvorgänge im Thierkörper unter dem Einfluss von Blutentziehungen.* Zeitschr. f. Biol. VIII. 567, 1872.

(2) BOHLAND. *Ueb. die Eiweiss-Zersetzung b. d. Ankilostomo-anämie.* Münch. med. Woch. 1894, n. 46.

(3) BATTISTINI F. e MICHELI F. *Contributo allo studio del ricambio materiale nell'anchilostomoanemia.* La sett. med. dello Sperimentale, 1897, pag. 341.

Nelle prime quattro osservazioni vi fu manifesto consumo di albumina, mentre nell'ultima risparmio di N veramente cospicuo. Tale risultato corrisponde a quello ottenuto da Battistini e Micheli; e anche nel mio caso conviene tenere conto di alcune circostanze, le quali indubbiamente hanno influito nel determinare il risparmio dell'albumina.

La donna, prima di essere oggetto di speciali ricerche, introduceva un'alimentazione insufficiente, perchè del valore calorifico di sole 1334 calorie (24 calorie per kilo), mentre durante le ricerche il valore di combustione dell'alimentazione fu portato a circa 43 calorie per kg., come si può desumere dalla tabella XVII, in cui i valori della dieta prima delle ricerche sono tratti dal pregevole lavoro dell'illustre prof. Albertoni (1).

Tabella **XVII**.

| | Albumina | Grassi | Idrati C. | Calorie |
|---|---|---|---|---|
| Prima delle ricerche. | 73 12 | 19. 61 | 207. 86 | 1334 |
| Durante le ricerche. | 107. 50 | 109. 78 | 227. 34 | 2393 |

Siamo dunque in presenza di un caso, in cui si ebbe un rapido e considerevole aumento nell'introduzione delle calorie (79. 38 per cento), che sappiamo influire sulla scomposizione dell'albumina, limitandone il consumo, e tanto maggiormente e più a lungo, se si tratta d'organismi per lo innanzi male e insufficentemente nutriti, quale appunto la nostra donna.

La donna aveva partorito il 28 aprile e allattato sin verso la metà del giugno, cioè 20 25 giorni prima che s'imprendesse lo studio sul ricambio. Poco o nulla si sa sul consumo degli albuminoidi nella donna durante la gravidanza e l'allattamento. O. Hagemann (2) in una capra ebbe a notare una ritenzione d'N a gravidanza inoltrata e durante l'allattamento; ma non in quantità tale da potersi credere sufficientemente provvisto alla perdita totale d'albumina del corpo materno durante la gravidanza e l'allattamento. Che avviene in seguito, quando l'allattamento si sospende? L'organismo materno trattiene ancora l'N per compensare la perdita d'albumina, che si può ritenere avvenuta in precedenza durante la gravidanza e l'allattamento? Se vi ha risparmio d'albumina, in quale proporzione ciò avviene?

A tali questioni io doveva accennare per apprezzare adeguatamente un risultato, del tutto opposto a quello, avuto già dal Bohland e costantemente da me in quattro casi per periodi di ricerca non brevi, e che conduce alla conclusione « nell'anchilostomoanemia vi ha consumo dell'albumina organica ».

Non credo che il caso del Battistini e il V della tabella XVI possano per-

(1) Albertoni P. *Le diete negli ospedali d'Italia.* Mem. Accad. Scienze Istit. Bologna. Anno accademico 1897-98, serie V, tomo VII, pag. 35.

(2) O. Hagemann. *Ueb. Eiweissumsatz während der Schwangerschaft und Lactation.* Du Bois' Archiv, 1890, 577.

mettere in una maniera sicura e scevra d'obbiezioni una modificazione alla conclusione suaccennata, poichè non possiamo valutare fino a qual grado le circostanze già notate capaci di limitare la scomposizione dell'albumina, abbiano agito nei predetti due casi. Trovo quindi necessario e perciò giustificato il riserbo di Battistini e Micheli nel trarre le conclusioni del loro studio, quando affermarono che forse le circostanze che determinarono nei due malati del Bohland un consumo patologico d'albumina, non intervengono in tutti i casi, o, aggiungerei io, in ogni periodo della malattia. Cotesta aggiunta è suggerita dal fatto, che pure in processi, nei quali vi ha sicuramente consumo dell'albumina del corpo, si hanno dei periodi in cui la distruzione cellulare fa sosta, e la scomposizione dell'albumina scende ad una cifra inferiore a quella che si potrebbe avere dal ricambio materiale dell'individuo sano, posto nelle identiche condizioni d'esperimento. Tale ad esempio la leucemia.

La riservata affermazione di Battistini e Micheli diverrà conclusione perentoria sol quando la ritenzione di N si sarà osservata in malati d'anchilostomiasi, in cui nessuna sia intervenuta di quelle molteplici e in parte a noi sconosciute condizioni, capaci di limitare la scomposizione dell'albumina. L'osservazione protratta e ripetuta sarà in grado di risolvere l'altra questione, se in quei malati in cui si ebbe risparmio di N, non si manifestino pure periodi con morbosa distruzione d'albumina.

La conclusione, cui lo studio del consumo d'albumina nei malati d'anchilostomiasi ci ha condotti, illumina potentemente la questione della genesi di tale anemia.

Gli studi di Lippmann-Wulf e v. Noorden (1) sul ricambio dell'albumina nella clorosi, le osservazioni ripetute che nelle peggiori condizioni del sangue può cessare il consumo dell'albumina organica e d'un tratto aversi una ritenzione di N, dimostrano in modo certo, che l'anormale distruzione di albumina negli anemici non si può attribuire allo stato anemico per sè, ma ad altri fattori.

Diverse, come sappiamo, sono le cause che conducono al consumo dell'albumina organica, ma nell'anchilostomoanemia solo si può pensare all'azione di una sostanza tossica, la quale, come nei processi febbrili, nell'avvelenamento per Ph, nel cancro, nel diabete (almeno in certi periodi o in certe forme), lede il protoplasma cellulare sino alla distruzione del medesimo e alla comparsa delle sostanze azotate nelle urine, le quali perciò vengono a contenere una quantità d'N superiore a quella introdotta con l'alimentazione.

Dapprima l'anemia nell'anchilostomiasi era esclusivamente attribuita alle sottrazioni sanguigne, operate dai parassiti, e alle perdite consecutive alle ferite dell'intestino, favorite probabilmente da alterazioni secondarie flogistiche della mucosa di natura micotica.

Tale interpretazione per ragioni ovvie e ben note non poteva acquetare lo

(1) Lippmann-Wulf. *Ueb. Eiweisszersetzung bei Chlorose*, in v. Noorden's Beitr. zur Lehre von Stoffwechsel. Heft I, 24, 1892.

spirito degli studiosi, e già il De Giovanni (1), il Consalvi (2) misero in campo il concetto dell'intossicazione, che trovò valido appoggio nelle ricerche sperimentali del Lussana (3) e dell'Arslan (4), i cui risultati però vennero ulteriormente perdendo d'importanza in seguito alle pubblicazioni di Crisafulli (5) e specialmente di Vanni e Silvestri (6) e di Aporti (7), i quali dimostrarono che estratti di urina non solo di anchilostomiasici, ma anche di molti altri ammalati e persino di persone sane contengono sostanze capaci di effetti anemizzanti.

In alcune determinazioni fatte col metodo Bouchard, ho trovato aumentata la tossicità dell'urina (coef. urot. 0. 888-0. 700-0. 709). Non ignoro però le obbiezioni che si sono mosse a questo metodo, ma d'altra parte anche i metodi seguiti dagli AA. precedentemente indicati non sono riusciti a risolvere la questione relativa alla dottrina dell'intossicazione, la quale non di meno è quasi universalmente accettata, se non come unica, certo come precipua causa dell'anemia da anchilostomiasi.

Ora a me sembra, che le ricerche del ricambio dell'albumina, avendone constatato un consumo patologico, dimostrino direttamente e in modo indubbio che nel sangue dei malati di anchilostomoanemia circolano delle sostanze tossiche, le quali provenienti, o da disturbi nel chimismo della digestione o meglio dall'attività biologica del parassita, possono pur anche agire, o disturbando i poteri rigeneratori del sangue, o alterando direttamente la massa sanguigna già costituita.

## Il sangue.

Non trovo che siano state fatte ricerche sulla densità e sull'alcalescenza del sangue, nè sull'eventuale presenza in esso di sostanze abnormi. Numerosissimi invece sono gli esami microscopici e quelli relativi alla numerazione dei globuli e alla determinazione del contenuto emoglobinico.

Il numero dei *corpuscoli rossi* può discendere moltissimo sotto la norma. Possono apparire in numero abbondante macrociti, poichilociti, i quali se molto pallidi si possono colorare parzialmente o totalmente col bleu di metilene (Poggi) (8), denotando in allora un'imperfetta rigenerazione del sangue, perchè globuli immaturi, a protoplasma non modificato e di una straordinaria labilità.

(1) De Giovanni A. Citato da Lussana P. Trat. it. Pat. e Ter. med., vol. V, part. III, pag. 389.

(2) Consalvi V. *Il primo caso d'anchilostomiasi nelle prov. merid. contin. ital.* Giornale intern. scienze mediche, pag. 869, 1890.

(3) Lussana F. *Contributo alla patogenesi dell'anemia da anchilostomiasi.* Riv. clin. Arch. it. clin. med., 1890, pag. 759.

(4) Arslan F. Citato da Lussana. Tratt. it. Pat. ecc., vol. V, part. III, pag. 391.

(5) Crisafulli G. *Ricerche sulla produz. dell'anemia da anchil.* Arch. it. clin. med., 1892, pag. 524.

(6) Vanni e Silvestri. *Sull'azione anemizzante degli estratti urinosi.* Rassegna scienze mediche. Modena, 1894.

(7) Aporti F. *Ricerche sulla patogenesi dell'anemia da anchil.* Arch. it. clin. medica, 1897, pag. 207.

(8) Poggi G. *Di una nuova specie di corpuscolo rosso nel sangue delle anemie gravi.* Il Policlinico, vol. V-M, 1898.

La quantità d'*emoglobina* è diminuita non solo in relazione al numero dei corpuscoli rossi, ma anche assolutamente, così che il valore individuale medio del corpuscolo rosso è inferiore al normale, talora in grado veramente notevole. Nei miei malati il valore globulare ha oscillato da 0. 48–0. 88; il qual fatto, noto già da tempo, è stato anche recentemente confermato dalle numerose osservazioni del ROGERS (1), il quale ha posto il fenomeno in riscontro a ciò che egli ha osservato nell'anemia della cachessia malarica, in cui il valore globulare si manterrebbe normale.

I *leucociti* si trovano d'ordinario diminuiti, ma rispettivamente al numero delle emazie spesso sono in quantità maggiore della normale, come si può desumege anche dal rapporto notato nei miei malati (1 : 664-1 : 238-1 : 250-1 : 545-1 : 560), rapporto assai diverso da quello stabilito da GRANCHER (2) (da 1 : 1200-555) e da MALASSEZ (2) (1 : 1250-650) in organismi sani.

Il ZAPPERT (3) ha notato in un caso assenza di cellule eosinofile e di cristalli di Charcot-Leyden.

## I PROCESSI DIGESTIVI.

I malati d'anchilostomiasi presentano non di rado *disturbi digestivi* cospicui: dolorabilità all'epigastrio, alito fetido, lingua saburroica, inappetenza, talora tendenza a introdurre sostanze indigeste o strane, come terra (geofagia).. Non sono rari i vomiti di sostanze acquose o mucose.

Però in non pochi malati nessuno, o quasi, di tali disturbi si manifesta; l'appetito è ottimamente conservato, la digestione si compie senza verun fenomeno subbiettivo molesto, come appunto è avvenuto dei miei malati uomini. Solo la donna nei primi tempi di degenza in ospedale aveva scarso appetito, e dopo il pasto accusava pesantezza all'epigastrio.

Dispongo di 6 analisi del *contenuto gastrico*, estratto dopo un pasto di prova, costituito in 5 casi di farina d'avena e brodo. Solo in un caso non mi è stato possibile rintracciare l'acido cloridrico libero; negli altri tracce o quantità maggiori sino a gr. 1. 27 $^{\circ}/_{\circ\circ}$. L'acidità totale ha variato da 0. 346-2. 555. Solo in un caso il metodo Devoto mi ha svelato la presenza del vero peptone; sempre ho trovato quantità notevoli d'albumosio.

Anche la digestione *salivare* si compieva bene, tanto che sempre ho trovato destrina, talora prevalente l'acrodestrina con reazioni spiccate dello zucchero.

Non ho notato nei miei malati ristagno di sostanze alimentari nello stomaco. In Vanzella 12′ dopo l'introduzione del KJ nello stomaco, si trovava J nella saliva.

L'*assorbimento dei cibi* nei malati d'anchilostomoanemia non si compie rego-

---

(1) ROGERS M. L. *L'anémie de l'impaludisme et l'anémie de l'ankylostomiase.* Sem. méd., 1899, pag. 55 (dal Journ. of Pathol. and Bacter., dicembre 1898).
(2) LUCIANI L. *Fisiologia dell'uomo,* vol. I, pag. 96.
(3) ZAPPERT M. *Un cas d'ankylostomiase.* Sem. méd., 1896, pag. 111.

larmente. Il BOHLAND nei suoi due casi ebbe a notare una perdita considerevole di N per le feci (11.8 %-13 %), normale l'assorbimento del grasso.

Tale fu pure il risultato ottenuto da BATTISTINI e MICHELI; la perdita di N raggiunse nel loro malato il 12.18 %, mentre regolarmente procedette l'utilizzazione del grasso (3.23 %) e anche della sostanza secca (5.21 %).

TABELLA **XVIII**. *Perdita in feci pro die (per cento).*

| | Durata ricerche | S. secca | N. | Grassi | Idrati C. |
|---|---|---|---|---|---|
| I. Goretti . . . . . . | 3 giorni | 10.45 | 19.71 | 10.47 | 0.88 |
| II. Masina Dino . . . . | 3 » | 4.54 | 9.33 | 5.364 | 0.80 |
| III. Masina Raffaele . . | 3 » | 6.33 | 11.57 | 14.— | 1.26 |
| IV. Farnè . . . . . . . | 3 » | 6.88 | 10.36 | 8.88 | 1.26 |
| V. Vanzella . . . . . . | 3 » | 4.56 | 7.94 | 7.05 | 0.98 |
| Id. . . . . . . | 3 » | 4.98 | 8.49 | 8.33 | 0.60 |
| Id. (guarito) . | 4 » | 4.25 | 6.86 | 6.23 | 0.42 |
| VI. Mantovani Virginia. | 4 » | 3.66 | 6.35 | 3.283 | 0.48 |

Dalla tabella XVIII, in cui sono registrati i risultati delle mie ricerche, risulta che l'assorbimento della sostanza secca e degli idrati di C. si è operato come in condizioni normali. Per contro è stata talora veramente considerevole la perdita in N e in grasso, se si pensa che un organismo sano con un'alimentazione eguale a quella dei miei malati avrebbe eliminato di N circa il 5 %, e di grassi non più del 4-6 %.

Tanto i miei malati come quelli di BOHLAND e BATTISTINI hanno perduto molto N per le feci, non però tutti molto grasso. In fatti, i primi osservatori conclusero per un buon assorbimento di grasso, e io pure in due malati ho trovato perdite lievi (5.364 %-3.283 %).

L'opinione di F. MÜLLER, che l'anemia arteriosa determini un cattivo funzionamento dell'epitelio intestinale, la cui prima conseguenza sarebbe il difettoso assorbimento delle sostanze grasse, poteva far presumere anche nei nostri malati d'anchilostomiasi una perdita notevole di grasso. Però il risultamento non sempre costante non ci deve meravigliare, sapendosi principalmente dalle osservazioni di LIPPMANN-WULF e v. NOORDEN nella clorosi, che il concetto di MÜLLER non può essere generalizzato. Nell'anemia (leucemia, anemia perniciosa progressiva, clorosi) più volte fu osservato un difettoso assorbimento dei grassi, ma si conoscono pure casi di clorosi e anche di leucemia, nei quali l'assimilazione procedette press'a poco come nell'organismo normale.

Non ostante un difettoso assorbimento delle sostanze azotate e grasse, i miei malati hanno potuto disporre di un numero di calorie sufficiente ai bisogni dell'organismo, come ne attestano le tabelle XIX e XX, in cui sono indicate le quan-

tità d'alimenti utilizzati dall'intestino e il numero di calorie relativo al cibo assorbito.

TABELLA XIX.

| | Durata ricerche | Quantità assorbite pro die in | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Albumina | Grassi | Idrati C. |
| Goretti . . . . . . . | 3 giorni | 83.69 | 94.71 | 259.10 |
| Masina Dino . . . . | 3 id. | 107.238 | 78.444 | 224.89 |
| Masina Raffaele . . . | 3 id. | 69.755 | 48.79 | 149.23 |
| Farnè. . . . . . . . | 3 id. | 117. — | 96.43 | 252.02 |
| Vanzella . . . . . . | 3 id. | 94.445 | 84.75 | 255.96 |
| Id. . . . . . . | 3 id. | 90.562 | 76.80 | 237.51 |
| Id. guarito . . | 4 id. | 127.185 | 98.98 | 302.04 |
| Mantovani Virginia . | 4 id. | 100.687 | 106.177 | 226.24 |

TABELLA XX.

| | Quantità di Cal. relative al cibo assorbito da | | | | Pro kilo |
|---|---|---|---|---|---|
| | Albumina | Grassi | Idrati C. | Somma | |
| Goretti. . . . . . . . . | 343.13 | 880.80 | 1062.31 | 2286.24 | 35.5 |
| Masina Dino . . . . . . | 439.68 | 729.52 | 922.05 | 2091.26 | 41.5 |
| Masina Raffaele . . . . | 285.99 | 453.75 | 611.84 | 1351.58 | 52 |
| Farnè . . . . . . . . . . | 479.7 | 896.80 | 1033.28 | 2409.78 | 36 |
| Vanzella . . . . . . . . | 387.22 | 788.17 | 1049 44 | 2224.84 | 38.3 |
| Id. . . . . . . . | 371.30 | 714.24 | 973.79 | 2059.33 | 35.5 |
| Id. (guarito) . . . | 521.46 | 920.51 | 1238.36 | 2680.34 | 43.7 |
| Mantovani Virginia. . . | 412.82 | 987.45 | 927.58 | 2327.84 | 41.7 |

Come si compiono i *processi putrefattivi* nell'intestino? SENATOR, BRUGER ed HENNIGE nelle gravi anemie trovarono spesso aumento d'indacano e d'altri prodotti aromatici della putrefazione delle sostanze albuminoidee nell' intestino. Il CONSALVI (1), il BRUNI (2), il CRISAFULLI (3), il DE RENZI (4) hanno osservato

(1) CONSALVI V. Loc. cit.

(2) BRUNI. *Il 3° caso d'anchilostomiasi nelle prov. merid. del cont. ital.* Rif. med., vol. II, pag. 723.

(3) CRISAFULLI. Loc. cit.

(4) DE RENZI E. *Un caso di cloroanemia e un caso di anchilostomoanemia.* Gaz. osped., 1895, pag. 408.

un eccesso d'indacano nelle urine degli anemici, eccesso che il Tinozzi (1) non potè sempre accertare. L'Aporti (2) nel suo malato ha trovato gm. 0. 23628 di $H_2SO_4$ coniugato.

Tabella **XXI**.

| | Data | $H_2SO_4$ | | | Rapporto $\frac{A}{B}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Totale | coniugato A. | preformato B. | |
| Vanzella . . . . . . . . | 21 febbraio 99 | 2.719 | 0. 343 | 2. 376 | 1: 6. 93 |
| Id. . . . . . . . . . | 22 » | .. | 0. 343 | .. | .. |
| Id. . . . . . . . . . | 23 » | 2.56 | 0. 294 | 2. 266 | 1: 7. 71 |
| Id. . . . . . . . . . | 24 » | 2. 536 | 0. 282 | 2. 254 | 1: 8. 8 |
| Id. . . . . . . . . . | 25 » | 2. 389 | 0. 172 | 2. 217 | 1: 12. 91 |
| Id. . . . . . . . . . | 26 » | 2. 573 | 0. 27 | 2. 303 | 1: 8 54 |
| Id. guarito . . . . | 26 maggio 99 | 3. 455 | 0. 233 | 3. 222 | 1: 13. 84 |
| Id. . . . . . . . . . | 27 » | 3. 712 | 0. 27 | 3. 442 | 1: 12. 77 |
| Id. . . . . . . . . . | 28 « | 3. 418 | 0. 245 | 3. 173 | 1: 13 |
| Id. . . . . . . . . . | 29 » | 3. 748 | 0. 22 | 3. 528 | 1: 16 |
| Mantovani Virginia . . . | 10 luglio 99 | 2. 573 | 0. 172 | 2. 401 | 1: 14 |
| Id. . . . | 11 » | 2. 879 | 0. 172 | 2. 707 | 1: 15. 78 |
| Id. . . . | 12 » | 2. 879 | 0. 172 | 2. 707 | 1: 15. 78 |
| Id. . . . | 13 » | 2. 916 | 0. 184 | 2. 732 | 1: 14. 78 |

I risultati delle mie ricerche riportati nella tabella XXI concordano perfettamente con quelli di Rethers e v. Noorden (3) nella clorosi, in cui spesso, ma non sempre, vi ha aumento dell'$H_2SO_4$ di eterificazione, talora con oscillazioni molto forti e rapide da cifre elevate a quelle normali. Mentre nella donna per 4 giorni consecutivi si ebbero valori normali, in Vanzella in una ricerca durata 6 giorni si notarono quantità superiori alla media per 5 giorni, una quantità normale (0. 172) una volta, senza che si determinasse nessun cangiamento di vita e di alimentazione. Sul finire della convalescenza in Vanzella si ebbero cifre normali, ma però assai prossime al limite più elevato dei valori fissati in organismi sani (0-12-0. 25 pro die).

Nei malati d'anchilostomiasi la costipazione è più frequente della diarrea. Le feci per solito sono molto colorate, brune, talora contenenti sangue, spesso in quantità così piccola da essere svelato solo con le reazioni chimiche dell'ematina

(1) Tinozzi S. *Il 1° caso d'anchilostomiasi in Napoli.* Rif. med., 1894, vol. II, pag. 170.
Tinozzi S. *Tre altri casi d'anchilostomiasi in Napoli.* Rif. med., 1894, vol. IV, pag. 375.
(2) Aporti F. Loc. cit.
(3) Rethers. *Beitr. zur Pathologie der Chlorose.* Disser. Berlin, 1891.

o con la prova dei cristalli di Teichmann. Raramente si trovano emazie ancora riconoscibili all'esame microscopico; costantemente, o quasi, i cristalli di Charcot-Leyden, notati nelle feci degli anchilostomiasici per la prima volta dal BIZZOZZERO, e osservati da LEICHTENSTERN (1) anche prima della comparsa delle uova del parassita.

Il carattere patognomico delle feci di tali malati risiede nella presenza delle uova dell'anchilostoma duodenale in vari stadi di segmentazione. Gli anchilostomi adulti non vi si osservano se non dopo l'amministrazione di un antelmintico.

## L'URINA.

La *quantità* dell'urina dei miei malati ha presentato oscillazioni molto forti; talora si sono avute cifre inferiori alla media, spesso di superiori, anche sino a oltre 3300 cmc., ciò che del resto osservasi nell'anemia in genere, poichè gli anemici d'ordinario hanno tendenza a bere molto e quindi urinare abbondantemente, alle volte sino alla vera poliuria.

L'*acidità* dell'urina ha dato in 8 analisi (2. 75-2. 684-2. 007-2. 349-2. 057-1. 95 2. 134-1. 847) valori maggiori, in 9 analisi (1. 566-0. 4015-1. 384-1. 34-1. 55-1. 53-1.655-1. 56-1. 693) valori inferiori alla media di J. HOFFMANN (2) (gm. 1. 74 HCl. nelle 24 ore). Però se si tien conto della grande variabilità del grado di acidità delle urine anche in condizioni normali, come si può desumere dalle medie di VOGEL (2), che oscillano da gm. 1. 15-2. 3 di HCl., convien dire che solo in due casi si sono osservate cifre elevate (2. 75-2. 684) e solo una volta un valore molto basso (0. 4015).

Intorno alle *sostanze azotate* delle urine dispongo di una serie di analisi complete, condotte secondo il concetto della partizione di PFLÜGER (3). Nella tab. XXII sono indicate tanto le quantità assolute giornaliere, quanto la distribuzione percentuale rispetto all'N totale delle singole sostanze azotate.

Comparando tali cifre con quelle indicate come media delle ricerche fatte in uomini sani e con alimentazione ordinaria (4), e qui sotto riportate:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 84-87 °/₀ | dello | N totale come | urea |
| 2-5 | » | » | $NH_3$ |
| 1-3 | » | » | a. urico. |
| 7-10 | » | » | s. estrattive (N residuo) |

(1) LEICHTENSTERN. *Ueb ankylostomiasis.* Wien. klin. Ruidschan. 1898, n. 23-27.

(2) GUARESCHI J. Commentario farmacopea it., vol. III, P. II, pag. 417.

(3) PFLÜGER u. BOHLAND. *Verbesserung der Harnstoffanalyse.* Von Bunsen et Pflüger's Archiv., XXXVIII, 575, 1886.

(4) V. NOORDEN C. Trattato della patologia del ricambio materiale. Trad. it. del professore V. ASCOLI, pag. 82.

TABELLA **XXII.**

| | N. totale | Urea | N. $H_3$ | A. urico | Percentuale rispetto all' N. totale dell' Urea | (media) | N. $H_3$ | (media) | A. urico | (media) | N. residuo | (media) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vanzella 21 febbr. 99 | 15.04 | 26.27 | 0.54 | 1.197 | 81.51 | 82.38 | 3. — | 2.36 | 2.66 | 2.65 | 13.1 | 12.60 |
| Id. 22 id. | 15.45 | 26.85 | 0.47 | 1.289 | 81.15 | | 2.52 | | 2.78 | | 13.55 | |
| Id. 23 id. | 15.19 | 28.16 | 0.37 | 1.294 | 86.50 | | 2.04 | | 2.83 | | 8.63 | |
| Id. 24 id. | 14.78 | 25.58 | 0.46 | 1.363 | 80.78 | | 2.57 | | 3.05 | | 13.6 | |
| Id. 25 id. | 15.13 | 26.68 | 0.36 | 1.203 | 82.28 | | 1.98 | | 2.31 | | 13.43 | |
| Id. 26 id. | 14.78 | 25.99 | 0.37 | 1.143 | 82.07 | | 2.03 | | 2.57 | | 13.33 | |
| Id. 31 maggio . | 12.80 | 23.99 | .. | . | 87.27 | 87.67 | .. | | .. | | .. | |
| Id. 1° aprile . . | 16.35 | 28.60 | .. | .. | 88.08 | | .. | | .. | | .. | |
| Id. guarito 26 magg. | 19.423 | 37.96 | 0.374 | 0.70 | 88.82 | 88.10 | 1.54 | 2.64 | 1.18 | 1.18 | 8.46 | 8.08 |
| Id. 27 id. | 18.76 | 34.67 | 0.61 | 0.65 | 86.24 | | 2.63 | | 1.17 | | 9.96 | |
| Id. 28 id. | 16.49 | 29.42 | 1.20 | 0.54 | 87.33 | | 6. — | | 1.09 | | 5.58 | |
| Id. 29 id. | 20.2 | 38.97 | 0.08 | 0.77 | 90. — | | 0.39 | | 1.29 | | 8.32 | |
| Mantovani 10 luglio . | 12.66 | 26.109 | 0.432 | 0.41 | 89.18 | 86 | 2.64 | 4.10 | 1.03 | 0.90 | 6.95 | 8.98 |
| Id. 11 id. . | 14.12 | 25.65 | 0.55 | 0.24 | 84.07 | | 3.28 | | 0.67 | | 12.08 | |
| Id. 12 id. . | 15.49 | 27.57 | 1.03 | 0.42 | 83.09 | | 5.48 | | 0.90 | | 10.62 | |
| Id. 13 id. . | 14.83 | 29.08 | 0.91 | 0.45 | 87.66 | | 5.06 | | 1.01 | | 6.27 | |

si deve conchiudere che la trasformazione delle sostanze azotate si compie presso a poco come nel sano. Merita però d'essere segnalato il fatto, che in Vanzella pur potendosi considerare i valori trovati entro limiti normali, l'urea scese a cifre assai basse, determinando un aumento nella quantità dell'N residuo. Durante la convalescenza e nella guarigione l'urea s'accrebbe, mentre scese la quantità dell'N residuo ad una cifra, che si può ritenere come media delle variazioni osservate in organismi normali.

Nelle molte analisi delle urine di questi malati non ebbi a constatare mai la presenza di *albumina* o di *zucchero*. L'albuminuria si può osservare nell'anchilostomoanemia, ma d'ordinario è lieve.

*Elementi delle ceneri: — Cloro.* Rispetto al Cl e al $P_2O_5$ in due malati ho fatto uno studio completo del ricambio, avendo esaminato detti elementi tanto nel vitto come nelle feci e nelle urine. La tabella XXIII, che si riferisce al Cl, dimostra, che la quantità di Cl che si perde con le feci è, come nei sani, tenuissima e consistente in frazioni di grammi. Quella delle urine è normale e corrispondente all'alimentazione, come già da molti autori s'è trovato in altre anemie croniche (leucemia, clorosi, anemia perniciosa).

TABELLA XXIII.

| | Durata ricerche | Cl. pro die negli | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Alimenti | Feci | Urine |
| I. Vanzella . . . . . | 3 giorni | 5. 024 | 0. 0526 | 4. 924 |
| Id. . . . . . | 3 id. | 4. 572 | 0. 0233 | 4. 460 |
| Id. guarito . | 4 id. | 5. 184 | 0. 073 | 5. 142 |
| II. Mantovani Virgin. | 4 id. | 4. 2692 | 0. 1296 | 3. 9487 |

*Anidride fosforica.* Le cifre relative al $P_2O_5$ sono registrate nella tabella XXIV.

TABELLA XXIV.

| | Durata ricerche | $P_2O_5$ pro die | | | | | | $\frac{100\ P_2O_5}{N.}$ | $\frac{N.}{P_2O_5}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Alimenti | Feci | | Urine | | Nel corpo | | |
| | | | Quantità | % | Quantità | % | | | |
| I. Vanzella . . . | 3 giorni | 3. 3487 | 0. 889 | 26. 54 | 2. 499 | 74. 62 | — 0. 0391 | 16. 407 | 6 095 |
| Id. . . . | 3 id. | 3. 3902 | 0. 7484 | 22. 07 | 2. 744 | 80. 94 | — 0. 1022 | 18. 428 | 5. 427 |
| Id. guarito | 4 id. | 4. 0308 | 0. 8148 | 20. 21 | 3. 086 | 76. 56 | + 0. 13 | 16. 48 | 6. 067 |
| II. Mantovani V. | 4 id. | 3. 364 | 0. 6661 | 19. 80 | 2 535 | 75. 37 | + 0. 1622 | 17. 77 | 5. 628 |

I risultati ottenuti sono veramente notevoli e interessanti.

HAGENTORN (1) nell'alimentazione mista trovò, che dell'$P_2O_5$ se ne eliminava l'80 % colle urine, il 20 % colle feci. Quest'ultima cifra ho trovato nelle feci di Vanzella, quasi guarito, e nella donna malata ancora, ma in un periodo, in cui non molto N si trovava nelle feci e albumina si accumulava nell'organismo. Invece la perdita di $P_2O_5$ in Vanzella malato, quando cioè perdeva il 7. 94-8. 49 % di N con le feci e consumava albumina del proprio corpo, è stata del 24. 31 %, media di 6 analisi eseguite per un periodo di 6 giorni consecutivi.

Tanto nella donna come in Vanzella, sia durante la malattia che a convalescenza protratta, la percentuale di $P_2O_5$ delle urine è stata un po' inferiore a quella di HAGENTORN. Ciò devesi al fatto, che in Vanzella malato molto $P_2O_5$ si perdeva con le feci, durante la convalescenza e nella donna vi aveva ritenzione di $P_2O_5$.

Ciò non di meno, il rapporto tra la quantità di N e di $P_2O_5$ nelle urine molto si avvicina alla media di ZÜLZER (2) (100 : 20) e si può considerare come

(1) HAGENTORN: in HADELMANN'S *Einfluss der Alkalien auf den mensch. Stoffwechsel*, 1890, pag. 101.
(2) ZÜLZER. *Semiologie des Harns*. Berlin, 1884, pag. 154.

normale. Questo devesi al fatto, che se in Vanzella durante la malattia vi fu perdita di $P_2O_5$, in quel tempo pure si aveva consumo dell'albumina organica, mentre che durante la convalescenza e nella donna alla ritenzione di $P_2O_5$ corrispose un accumulo di albumina. Anzi tra $P_2O_5$ e N, rispettivamente perduto e trattenuto vi è stato un certo rapporto (1 : 3. 376, 1 : 3. 92, 1 : 12. 54, 1 : 11. 28) che ricorda d'appresso quello esistente nella carne muscolare tra $P_2O_5$ e N (1 : 7. 6), onde siamo quasi autorizzati a credere che vi sia stato in un caso consumo e nell'altro accumulo di tessuto muscolare.

*Zolfo.* Vedi a questo riguardo la tabella XXII.

L'eliminazione dell'$H_2SO_4$ nei due casi, in cui ne ho fatto ricerca, s'è mostrata in dipendenza naturale della scomposizione dell'albumina. In fatti in un caso, come media di 6 analisi, ho trovato $\frac{H_2SO_4}{N} = 5.89$, in un altro come media di 4 analisi 5. 07. In Vanzella guarito la media di 4 analisi è stata di 4. 95, che è la media normale (1 : 5).

Dell'$H_2SO_4$ di *eterificazione* già ho detto, trattando dei processi putrefattivi nell'intestino.

Non dispongo di nessuna ricerca intorno al modo di comportarsi dello *S neutro* di fronte allo *S acido* nell'anchilostomoanemia.

Bologna, 15 settembre 1899.

---

## III.

ISTITUTO DI FISIOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. L. LUCIANI

# L'azione degli ipnotici associati ai diuretici sulla funzione renale.

NOTA DEL DOTT. T. PIROCCHI.

Il problema del meccanismo della diuresi non è ancora, dopo tanti profondi studi, completamente risoluto. Varie teorie dominano nel campo scientifico, ma noi possiamo, da un punto di vista generale, riassumerle in due gruppi, a seconda che spieghino la funzione renale con le sole leggi fisiche della filtrazione e dell'osmosi, o che a queste leggi fisiche attribuiscano, dirò così, un coefficiente di variazione nell'attività vitale - biochimica - degli epiteli renali. Tipo del primo gruppo è la teoria del LUDWIG, tipo del secondo quella del BOWMANN. Ognuna delle due è fondata su molti e vari esperimenti. Quelli che meglio degli altri appoggiano l'ipotesi del BOWMANN sono i classici dell'HEIDENHAIN (1) e le ricerche del TRAMBUSTI (2). Invece non hanno più gran valore le esperienze del NUSSBAUM (3 e 4), dopo che l'ADAMI (5) ha scoperta e dimostrata la vasta e larga anastomosi esistente tra i rami della emulgente e della vena porta renale.

Tra le esperienze che sostengono la teoria di Ludwig, hanno molta importanza quelle del Pantynski (6) e del Sobieranski (7) e, in certo modo, quelle del Munk (8) e del Ribbert (9).

Senonchè i risultati del Sobieranski sono in perfetta contraddizione con quelli ottenuti dell'Hideenhain. Ora, sfatati perciò i metodi che sembravano potessero gettare più luce, quello delle legature e quello delle colorazioni, io credo che nessuna ricerca diretta può condurci a risolvere la questione. Coi mezzi attuali di indagine non si potranno forse stabilire nuovi fatti all'infuori di quelli già stabiliti: che la dilatazione del lume dei vasi e l'accelerata velocità del flusso sanguigno giovano alla diuresi (in tanto in quanto nell'unità di tempo passa una maggiore quantità di sostanza recante il materiale di eliminazione), ma non un rapporto diretto fra l'aumento dell'attività secretoria del rene e i fatti circolatorî, e che quindi la causa principale della diuresi va ricercata negli epiteli renali, nella loro attività biologica o nelle loro proprietà fisiche o chimiche. Ma quale degli epiteli renali giuochi la parte più importante e qual parte giuochi e per che mezzo, se per attività vitale o per forza di leggi fisiche o chimiche, nessuna ricerca diretta — ripeto — io credo che potrà mai dirci.

Onde io, nel desiderio di recare un contributo alla spiegazione di questo importantissimo capitolo di fisiologia, ho deciso di valermi del metodo indiretto, pensando che la farmacologia sperimentale potrebbe venire in aiuto alla fisiologia. L'applicazione di varie sostanze diuretiche, la ricerca del loro modo di azione, il loro raggruppamento e le loro affinità o differenze possono spiegare molti fatti e condurci a stabilire una teoria veramente scientifica della diuresi: e intanto questo metodo farmacologico, mentre giova alla teoria, è utilissimo alla pratica.

Già nel 1890 si erano proposto questo còmpito Cervello e Lo Monaco (10), ma il loro lavoro rimase interrotto subito dopo la prima comunicazione. Io ho ripreso appunto quegli studi, ma scostando alquanto la questione da un punto di vista eminentemente pratico.

Una volta l'effetto diuretico della caffeina era molto discusso, alcuni ammettendolo, negandolo altri.

Nel 1886 e nel 1887 lo Schroeder, in due importantissimi lavori (11 e 12), si occupò dell'effetto diuretico della caffeina, della teobromina e di altre sostanze dello stesso gruppo. Sperimentava su animali cloralizzati, o morfinizzati, o paraldeizzati, ed otteneva costantemente una forte diuresi. Egli quindi ammise che la caffeina avesse una doppia azione: una sul centro vasomotorio, tendente ad ostacolare la diuresi; l'altra specifica sugli epiteli renali, tendente invece ad aumentarla. Il cloralio, la paraldeide ed altre sostanze agirebbero sul centro vasomotorio, paralizzandolo e quindi sottraendolo all'azione stimolante della caffeina: di questa apparirebbe allora solo l'azione specifica sugli epiteli renali.

Ma Cervello e Lo Monaco vennero a conclusioni affatto opposte e dimostrarono che la caffeina svolge la sua azione diuretica anche su animali precedentemente curarizzati o assai leggermente paraldeizzati: nell'uno e nell'altro

caso si può ritenere che il centro vasomotorio abbia conservato i suoi poteri fisiologici; quindi, se fossero esatte le idee dello SCHROEDER, non si sarebbe dovuto ottenere effetto diuretico. Essi escludono quindi un'azione della caffeina sul centro vasomotorio tendente ad impedire la diuresi.

Alla stessa conclusione sono venuti il BRADFORD e l'ALBERTONE (13): essi hanno dimostrato che la caffeina non provoca mai alcuna costrizione vascolare e che, quando questa accade, è fugacissima. Inoltre l'ALBANESE (14), per mezzo dell'oncografo di ROY e COHNHEIM, potè constatare che la caffeina non produce nei reni la costrizione vascolare e che anzi per essa si ha una leggiera dilatazione dei vasi; e, d'altra parte, non avendo potuto trovare un rapporto diretto fra l'aumento dell'attività secretoria del rene e i fatti circolatorî, sarebbe indotto a localizzare nell'epitelio renale l'azione delle sostanze diuretiche da lui studiate, tra cui la caffeina. Il SOBIERANSKI, infine, partigiano della teoria del LUDWIG, ammette che la caffeina abbia sull'epitelio renale non un'azione stimolante, ma una paralizzante.

Se tutte queste ricerche non riescono a spiegare il meccanismo d'azione dei diuretici, resta però il fatto che il cloralio ed altre sostanze unite alla caffeina aumentano fortemente l'eliminazione di urina, o, per dire più esattamente, che la caffeina riesce forte e sicuro diuretico quando è associata al cloralio, o alla paraldeide, o alla morfina.

Ora io mi sono proposto:

1° di vedere se il cloralio aumenta il potere diuretico di altre sostanze ritenute capaci di promuovere una maggiore secrezione di urina;

2° di vedere se altri narcotici, non studiati da questo punto di vista, potessero, in unione ai diuretici, raggiungere lo stesso effetto del cloralio;

3° di cercare di stabilire quale sia il meccanismo di tale azione;

4° di vedere quanto dell'effetto diuretico vantato pei diuretici ora in uso fosse veramente dovuto alla loro azione e quanto invece all'azione dei narcotici usati nello esperimentarli.

Di sostanze diuretiche ho usato:

1° la caffeina,
2° il nitrato di potassio,
3° il nitrato di sodio,
4° la diuretina,
5° l'arbutina.

Fra le sostanze ipnotiche ho scelto:

1° il cloralio,
2° il solfato di duboisina.

La ragione di questa scelta va ricercata nella specie di antagonismo che esiste tra gli effetti fisiologici del cloralio e quelli di piccole dosi di solfato di duboisina. Qui occorre notare che, secondo il GIBSON (15), nel coniglio può parlarsi di piccole dosi, quando si adoperi fino a gr. 0.005 di solfato di duboisina per kg. di peso dell'animale, ma che le mie esperienze mi hanno provato che fino a più di gr. 0.01 si hanno gli stessi effetti descritti per le dosi piccole.

## METODO.

L'animale di cui mi sono servito è il coniglio. Esso è lasciato libero e provvisto di cibo fresco fino all'ultimo momento, a differenza di quello che han fatto altri sperimentatori. Ciò faccio per due ragioni: 1° per avvicinarmi il più che sia possibile alle condizioni della pratica; 2° perchè è noto dalle esperienze di Munk (16) che il sangue di animali digiuni riduce la secrezione.

Quanto alla tecnica operatoria, messa allo scoperto la vescica, io vi pratico un taglio sul fondo, nella sua parte estrema, la vuoto e innesto nella sua cavità un tubo di vetro a imbuto, legandolo alle pareti con fil di seta. Poi, per interrompere la comunicazione con le vie naturali, stringo l'uretra in una legatura e infine rimetto il tutto nell'addome, riempio l'imbuto e la vescica di acqua tiepida, innesto al tubo ad imbuto un altro più lungo piegato al suo terzo esterno ad angolo ottuso e copro la parte cruentata con ovatta calda (metodo di Albanese modificato da me).

L'urina che si forma arriva in vescica, passa nell'imbuto, nel suo tubo, nel tubo esterno e sgocciola in una bacinella. Di 5 in 5 o di 10 in 10 minuti ne misuro la quantità. Per un certo tempo aspetto a vedere la quantità di urina che l'animale emette normalmente, cioè senza la somministrazione di alcun farmaco. Poi inietto il diuretico da esperimentare, per osservare che azione spieghi quando non sia associato ad alcun narcotico. Stabilito questo in altri conigli, dopo di avere aspettato a vedere la quantità media di urina normale, inietto il narcotico e stabilisco che differenza dal normale questo produce e finalmente inietto il diuretico.

Le iniezioni sono sempre sottocutanee.

Per la brevità dello spazio, sono costretto a riportare solo poche esperienze dirò così tipiche e di queste non posso dare tutto il protocollo ma solo un riassunto.

### *Caffeina.*

Ho iniettato in vari conigli, press'a poco dello stesso peso, 6 ctgr. di caffeina in soluzione acquosa al 2:100 e non ho potuto che confermare i risultati dei precedenti osservatori.

Esperienza I. — Coniglio del peso di gm. 2000. Media normale di urina ogni 10 minuti cmc. 0. 50.

Ore 15. 9 iniezione di 6 ctgr. di caffeina - Ore 15. 10-16 cmc. 3. 70. Aumento del normale cmc. 1. 20 - Rapporto al normale (normale = 1) 1 : 1. 48.

### *Caffeina e cloralio.*

Esperienza II. — Coniglio del peso di gm. 1500 - Quantità normale di urina in 15 minuti: cmc. 0. 50.

Iniezioni di gm. 1. 50 di cloralio - Quantità di urina in 15 minuti : cmc. 0. 45.

Iniezione di gm. 0. 06 di caffeina - Quantità di urina in 15 minuti: cmc. 4. 00 - Rapporto al normale 1 : 8.

Paragonando i dati di questa esperienza con quello della I risulta evidente che la precedente somministrazione di cloralio ha aiutato immensamente l'azione diuretica della caffeina o meglio che la caffeina ha spiegato nell'animale cloralizzato un effetto diuretico superiore a quello che mostrava nell'animale non cloralizzato.

### *Caffeina e solfato di duboisina.*

Come è noto, il coniglio tollera dosi fortissime di duboisina. Il Livon (17) stabilisce, per il solfato di questo alcaloide, come dose tossica nei conigli gm. 0. 02 per kg. Io ho ripetuto le esperienze usando dosi piccole e dosi alte ed ottenendo i seguenti risultati:

ESPERIENZA III. — Coniglio del peso di gm. 1100.

Tre iniezioni, ciascuna di gm. 0. 000125 di solfato di duboisina a 15 minuti di intervallo: leggieri fenomeni di eccitamento.

ESPERIENZA IV. — Coniglio del peso di gm. 1300.

Dodici iniezioni, ciascuna di gm. 0. 0005 di solfato di duboisina a 10 minuti di intervallo: leggieri fenomeni di eccitamento.

ESPERIENZA V. — Coniglio del peso di gm. 1100.

Quattro iniezioni, ciascuna di gm. 0. 005 di solfato di duboisina, a 10 minuti di intervallo: in principio eccitamento, poi tranquillità ma senza una vera ipnosi.

Quantunque si sia quasi raggiunta la dose tossica, pure l'animale l'ha tollerata e sta benissimo.

Risulta da queste ricerche che mentre dosi lievi di duboisina non producono che leggieri fenomeni di eccitameuto, non si riesce nemmeno con dosi di gm. 0. 02, uguali a quelle stabilite come tossiche dal LIVON, ad ottenere uno stato più o meno duraturo di vera ipnosi.

Nelle esperienze sui diuretici io ho usato di questo alcaloide un centigrammo per kg., eccetto la prima volta, in cui ho iniettata una dose minore e precisamente quella di gm. 0. 00025.

ESPERIENZA VI. — Coniglio del peso di gm. 1100 - Quantità normale di urina in 15 minuti: cmc. 0. 85.

Iniezione di gm. 0. 00025 di solfato di duboisina - Quantità di urina in 15 minuti: cmc. 0. 50.

Iniezione di gm. 0. 06 di caffeina - Quantità di urina in 55 minuti: cmc. 5. 25 - Rapporto al normale 1: 1. 59.

La caffeina ha dunque spiegato nell'animale leggermente duboisinizzato un effetto diuretico alquanto maggiore di quello che spiegava nell'animale non duboisinizzato.

ESPERIENZA VII. — Coniglio del peso di gm. 1700 - Quantità normale di urina in 15 minuti: cmc. 1. 35.

Iniezione di gm. 0. 015 di solfato di duboisina - Quantità di urina in 30 minuti: cmc. 2. 30.

Iniezione di gm. 0. 06 di caffeina - Quantità di urina nei primi 15 minuti: cmc. 1. 85 - Rapporto al normale 1:1. 370.

Quantità di urina in 15 minuti successivi: cmc. 2. 70 - Rapporto al normale 1:2.

Quantità di urina in 15 minuti successivi: cmc. 2. 65 - Rapporto al normale 1:2.

Quantità di urina in 15 minuti successivi: cmc. 2. 85 - Rapporto al normale 1:2. 1111.

È da osservare che l'esperienza è stata interrotta mentre la quantità dell'urina tendeva ancora ad aumentare e quindi che, se avesse proseguito, si sarebbe forse avuto un rapporto maggiore.

Ad ogni modo si può concludere che la caffeina ha spiegato nell'animale fortemente duboisinizzato un effetto diuretico maggiore di quello che spiegherebbe nell'animale non duboisinizzato.

E confrontando con l'esperienza precedente si deve aggiungere che la quantità di duboisina somministrata all'animale prima della caffeina non è senza influenza sull'effetto diuretico che la caffeina stessa va a spiegare.

### *Nitrato di potassa.*

Ricorderò prima di tutto che alcuni spiegano l'azione diuretica di questo sale, ammettendo che esso aumenti la velocità della corrente sanguigna, d'onde, secondo le vedute del LUDWIG, una maggiore filtrazione di urina.

MAIREN e COMBEMALE (18) danno del fatto una spiegazione affatto diversa: essi ammettono che il nitrato di potassio sottragga acqua alle emazie e quest'acqua appunto sarebbe quella che aumenta la quantità dell'urina.

Vedremo ora se i sali alcalini meritano la loro fama.

In tutti gli esperimenti sul nitrato di potassio ho adoperato conigli press'a poco dello stesso peso (circa kg. 1 1/2), ed ho raggiunta la dose di gm. 0. 20 del medicinale — circa gm. 0. 125 per kg. — in soluzione acquosa 10 : 100.

ESPERIENZA VIII. — Coniglio del peso di gm. 1700 - Quantità normale di urina in 40 minuti: cmc. 2. 70.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di potassio - Quantità di urina in 20 minuti : cmc. 0. 59 - Rapporto al normale 1 : 0. 4074.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di potassio - Quantità di urina in 20 minuti : cmc. 2. 10 - Rapporto al normale 1 : 1. 5555.

Ma non è qui il caso di parlare di un vero aumento della diuresi. Nei 20 minuti di osservazione dall'apparecchio sgocciolava sangue quasi puro, quindi l'aumento è dovuto, piuttosto che a maggiore attività secretoria, ad una vera e propria emorragia renale. Dunque il nitrato di potassio, almeno nel coniglio, a dosi non nocive non produce aumento della secrezione urinaria.

*Nitrato di potassio e cloralio.*

ESPERIENZA IX. — Coniglio del peso di gm. 1550 - Quantità normale di urina in 10 minuti: cmc. 1. 30.

Iniezione di gm. 1. 50 di cloralio - Quantità di urina in 15 minuti: cmc. 1. 80 — Totale di urina normale in 25 minuti : cmc. 3. 10.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di potassio - Quantità di urina in 25 minuti: cmc. 3. 80 - Rapporto al normale 1 : 1. 2258.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di potassio - Quantità di urina in 10 minuti: cmc. 1. 15 - Rapporto al normale 1 : 0. 8846.

L'aumento che qui si è verificato dopo gm. 0. 10 di nitrato di potassio non è stato però da me costantemente osservato. Esso poi dopo gm. 0. 20 di nitrato di potassio è cessato e si è avuta anzi una tendenza a rapida diminuzione.

Dunque dosi piccole di nitrato di potassio riescono spesso, ma non sempre, diuretiche, se associate al cloralio. Dosi più elevate invece producono l'effetto opposto.

*Nitrato di potassio e solfato di duboisina.*

ESPERIENZA X. — Coniglio del peso di gm. 1450 - Quantità normale di urina in 10 minuti: cmc. 0. 80.

Iniezione di gm. 0. 015 di solfato di duboisina - Quantità di urina in 15 minuti: cmc. 1. 40.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di potassio - Quantità di urina in 15 minuti: cmc. 1. 60 - Rapporto al normale 1 : 1. 3333.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di potassio - Quantità di urina in 45 minuti: cmc. 3. 25 - Rapporto al normale 1 : 0. 902.

Dunque una piccola dose di nitrato di potassio è riuscita, in unione col solfato di duboisina, leggermente diuretica. Elevando la dose del nitrato di potassio l'aumento della diuresi è cessato e la quantità dell'urina si è riaccostato al normale. In ogni modo l'accoppiamento del nitrato di potassio col solfato di duboisina pare che abbia sulla funzione renale migliori effetti che non quello col cloralio: la diuresi aumenta un po' più e i pericoli sono molto minori.

*Nitrato di sodio.*

Ho somministrato questo sale alla dose di gm. 0. 20 per kg. di coniglio.

ESPERIENZA XI. — Coniglio del peso di gm. 1315 - Quantità normale di urina in 40 minuti: cmc. 1. 50.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di sodio – Quantità di urina in 10 minuti: cmc. 0. 20 – Rapporto al normale 1 : 0. 50.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di sodio – Quantità di urina in 10 minuti: cmc. 0. 10 – Rapporto al normale 1 : 0. 25.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di sodio – Quantità di urina in 30 minuti : cmc. 0. 75 – Rapporto al normale 1 : 0. 5833.

Comincia ad apparir sangue nell'urina.

Da questa esperienza si deduce che il nitrato di sodio nel coniglio alla dose di gm. 0. 20 per kg. non produce aumento, ma piuttosto diminuzione della secrezione urinaria. L'ematuria però non si verifica tanto facilmente come col nitrato di potassio.

## *Nitrato di potassio e cloralio.*

ESPERIENZA XII. — Coniglio del peso di gm. 1300.

Iniezione di gm. 1. 50 di cloralio – Quantità di urina in 10 minuti: cmc. 0. 60.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di sodio – Quantità di urina in 10 minuti : cmc. 0. 30 – Rapporto al normale 1 : 0. 50.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di sodio – Quantità di urina in 10 minuti cmc. 0. 30 – Rapporto al normale 1 : 0. 50.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di sodio – Quantità di urina nei primi 10 minuti : cmc. 0. 30 – Rapporto al normale 1 : 0. 50.

Quantità di urina in 10 minuti successivi: cmc. 0. 60 – Rapporto al normale 1 : 1.

Quantità di urina in 5 minuti successivi cmc. 0. 20 – Rapporto al normale 1 : 0. 6666.

L'animale è morto poche ore dopo.

L'unione del cloralio al nitrato di sodio non è valsa a fare spiegare a questo un'azione diuretica; ha, se mai, aumentato il potere tossico di esso.

ESPERIENZA XIII. — Coniglio del peso di gm. 1443 – Quantità normale di urina in 5 minuti: cmc. 0. 50.

Iniezione di gm. 1. 50 di cloralio – Quantità di urina in 15 minuti: cmc. 1. 25 – Totale di urina normale in 20 minuti: cmc. 1. 75.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di sodio – Quantità di urina in 10 minuti: cmc. 0. 75 – Rapporto al normale 1 : 0. 8570.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di sodio – Quantità di urina in 10 minuti: cmc. 0. 70 – Rapporto al normale 1 : 0. 8000.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di sodio – Quantità di urina in 20 minuti : cmc. 1. 30 – Rapporto al normale 1 : 0. 742.

Questa esperienza conferma la conclusione già addotta che l'unione del cloralio col nitrato di sodio non vale a fare spiegare a questo un'azione diuretica.

## *Nitrato di sodio e solfato di duboisina.*

ESPERIENZA XIV. — Coniglio del peso di gm. 1600 – Quantità normale di urina in 15 minuti: cmc. 0. 50.

Iniezione di gm. 0. 015 di solfato di duboisina – Quantità di urina in 15 minuti : cmc. 0. 50.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di sodio – Quantità di urina in 15 minuti : cmc. 0. 80 – Rapporto al normale 1 : 1. 6250.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di sodio – Quantità di urina in 15 minuti: cmc. 1. 00 – Rapporto al normale 1 : 2.

Iniezione di gm. 0. 10 di nitrato di sodio – Quantità di urina nei primi 15 minuti: cmc. 1. 50 – Rapporto al normale 1 : 3.

Quantità di urina in 15 minuti successivi: cmc. 1. 30 - Rapporto al normale 1 : 2. 60.

Quantità di urina in 5 minuti successivi: cmc. 0. 50 - Rapporto al normale 1 : 3.

Da questa esperienza si può concludere che il nitrato di sodio, somministrato in unione col solfato di duboisina, spiega un'azione diuretica abbastanza forte, che non mostra di possedere nè quando sia somministrato solo, nè quando sia accoppiato col cloralio. Questa azione diuretica comincia a spiegarsi già per piccole dosi, e al contrario di quanto avviene col nitrato di potassio, continua e si accresce con l'aumentare della dose.

E poichè non abbiamo avuto traccia di ematuria, possiamo aggiungere che il nitrato di sodio, accoppiato col solfato di duboisina, riesce meno tossico di quando viene somministrato solo o in unione col cloralio.

### *Diuretina.*

La diuretina ha secondo lo Schroeder (19) questi vantaggi sulla caffeina: produce una diuresi più duratura e più abbondante, non produce mai (o quasi mai) sintomi di avvelenamento, non produce alcuna eccitazione cerebrale.

Esperienza XV. — Coniglio del peso di gm. 1100 - Quantità normale di urina in 25 minuti: cmc. 0. 85.

Iniezione di gm. 0. 10 di diuretina - Quantità di urina in 15 minuti: cmc. 0. 30 - Rapporto al normale 1 : 0. 5882.

Iniezione di gm. 0. 10 di diuretina - Quantità di urina in 15 minuti: cmc 0. 90 - Rapporto al normale 1 : 1. 7647.

Iniezione di gm. 0. 10 di diuretina - Quantità di urina in 25 minuti: 2. 55 - Rapporto al normale 1 : 3.

Quantità di urina in 5 minuti successivi: cmc. 0. 50 - Rapporto al normale 1 : 3.

Si può concludere da questa esperienza che la diuretina è sostanza sicuramente atta ad accrescere la diuresi e che nel coniglio già una dose di gm. 0. 20 per kg. raggiunge questo scopo.

### *Diuretina e cloralio.*

Esperienza XVI. — Coniglio del peso di gm. 1700.

Iniezione di gm. 1. 50 di cloralio - Quantità di urina in 20 minuti: cmc. 1. 45.

Iniezione di gm. 0. 10 di diuretina - Quantità di urina in 20 minuti: 1. 60 - Rapporto al normale 1 : 1. 1034.

Iniezione di gm. 0. 10 di diuretina - Quantità di urina in 20 minuti: cmc. 0. 40 - Rapporto al normale 1 : 0. 2578.

Iniezione di gm. 0. 10 di diuretina - Quantità di urina in 20 minuti: cmc. 0. 20 - Rapporto al normale 1 : 0. 1379.

Esperienza XVII. — Coniglio del peso di gm. 1770 - Iniezione di gm. 1. 50 di cloralio - Quantità di urina in 20 minuti: cmc. 1. 90.

Iniezione di gm. 0. 10 di diuretina - Quantità di urina in 20 minuti: cmc. 1. 10 - Rapporto al normale 1 : 0. 5789.

Iniezione di gm. 0. 10 di diuretina - Quantità di urina in 20 minuti: cmc. 0. 70 - Rapporto al normale 1 : 0. 3680.

Iniezione di gm. 0. 10 di diuretina - Quantità di urina in 40 minuti: cmc. 1. 15 - Rapporto al normale 1 : 0. 3026.

L'animale muore.

Al contrario di quanto a me è avvenuto, lo Schroeder (20), associando il cloralio alla diuretina, ottenne un notevole aumento della diuresi. Ritornerò in altro lavoro su questo argomento, per determinare se nelle condizioni sperimentali in cui mi sono messo avvenga una speciale reazione tra il salicilato sodico della diuretina e il cloralio.

*Diuretina e solfato di duboisina.*

Esperienza XVIII. — Coniglio del peso di gm. 2200 - Quantità normale di urina in 15 minuti: cmc. 1. 20.

Iniezione di gm. 0. 02 di solfato di duboisina - Quantità di urina in 20 minuti: cmc. 1. 40.

Iniezione di gm. 0. 20 di diuretina - Quantità di urina in 20 minuti: cmc. 1. 50 - Rapporto al normale 1 : 0. 9375.

Iniezione di gm. 0. 20 di diuretina - Quantità di urina in 55 minuti: 23. 25 - Rapporto al normale 1 : 5. 2840.

L'aumento della diuresi continuava spiccatissimo quando si è interrotta l'esperienza. Confrontando questa con la XV, le cifre ci autorizzano a concludere senz'altro che la diuretina spiega nell'animale duboisinizzato un effetto diuretico assai superiore a quello che dimostra quando sia applicata da sola e che la precedente duboisinizzazione permette di ottenere per mezzo della diuretina una forte diuresi coll'uso di una dose di diuretico assai minore di quella che occorrerebbe impiegare per avere lo stesso effetto senza la duboisinizzazione.

*Arbutina.*

L'arbutina bollita con un acido si decompone in idrochinone, melolidrochinone e zuccaro. Pare che la stessa decomposizione avvenga nell'organismo; onde le sue proprietà diuretiche sarebbero dovute all'idrochinone per una azione tonico-eccitante a questo inerente. È da notare però che il Paschckis (21) non ha avuto dall'uso dell'arbutina alcun aumento della diuresi, mentre lo ha avuto dopo l'uso di estratto secco delle foglie di uva susina.

Il vantaggio dell'arbutina, di fronte ad altri diuretici, è quello di non riuscire tossica.

Esperienza XIX. — Coniglio del peso di gm. 1100 - Quantità normale di urina in 30 minuti: cmc. 1. 00.

Iniezione di gm. 0. 10 di arbutina - Quantità di urina in 30 minuti: cmc. 0. 70 - Rapporto al normale 1 : 0. 70.

Iniezione di gm. 0. 10 di arbutina - Quantità di urina in 30 minuti: cmc. 0. 80 - Rapporto al normale 1 : 0. 70.

Iniezione di gm. 0. 10 di arbutina - Quantità di urina in 30 minuti: cmc. 0. 70 - Rapporto al normale 1 : 0. 70.

Da questa esperienza si può dedurre che l'arbutina, almeno nel coniglio, somministrata da sola e fino alla dose di circa gr. 0. 30 per kg., non produce un aumento, ma piuttosto una diminuzione della diuresi.

*Arbutina e cloralio.*

Esperienza XX. — Coniglio del peso di gm. 2180 - Quantità normale di urina in 10 minuti: cmc. 0. 85.

Iniezione di gm. 1. 50 di cloralio - Quantità di urina in 15 minuti: cmc. 1. 10 - Totale di urina normale in 25 minuti: cmc. 1. 95.

Iniezione di gm. 0. 10 di arbutina - Quantità di urina in 25 minuti: cmc. 1. 35 - Rapporto al normale 1 : 0. 6923.

Iniezione di gm. 0. 10 di arbutina - Quantità di urina in 25 minuti: cmc. 1. 75 - Rapporto al normale 1 : 0. 8974.

Iniezione di gm. 0. 10 di arbutina - Quantità di urina in 25 minuti: cmc. 2. 35 - Rapporto al normale 1 : 2051.

Iniezione di gm. 0. 10 di arbutina - Quantità di urina in 25 minuti: cmc. 2. 65 - Rapporto al normale 1 : 3589.

Quando l'esperienza è stata interrotta, la diuresi tendeva ancora ad aumentare. Confrontando poi i risultati di questa esperienza con quelli della precedente, vediamo che mentre gm. 0. 30 per kg. di arbutina sola non producono aumento della diuresi, accoppiando invece l'arbutina col cloralio si ha già un aumento della diuresi con una dose di gm. 0. 15 per kg.

Se ne può concludere che l'unione del cloralio coll'arbutina fa spiegare a questa un'azione diuretica che essa non mostra quando sia somministrata sola e che la dose di arbutina necessaria a produrre aumento della diuresi, in unione al cloralio, è molto minore della dose che riesce ancora inefficace, quando sia somministrata sola.

In un'altra esperienza (esp. XXI), che qui tralascio di riportare, l'accoppiamento del cloralio con l'arbutina è riuscito a ravviare la diuresi in un momento in cui questa era sospesa.

Si può dunque alla conclusione precedente aggiungere quest'altra che l'arbutina accoppiata col cloralio riesce utilissima a promuovere ed a mantenere la diuresi in alcuni stati di arresto della medesima.

*Arbutina e solfato di duboisina.*

Esperienza XXII. — Coniglio del peso di gm. 1400 - Quantità normale di urina in 20 minuti: cmc. 1. 50.

Iniezione di gm. 0. 015 di solfato di duboisina - Quantità di urina in 20 minuti: cmc. 2. 20 - Rapporto al normale 1 : 1. 4666.

Iniezione di gm. 0. 10 di arbutina - Quantità di urina in 20 minuti: cmc. 2. 10 - Rapporto al normale 1 : 1. 40.

Iniezione di gm. 0. 10 di arbutina - Quantità di urina in 20 minuti: cmc. 1 : 70 - Rapporto al normale 1 : 1. 1333.

Iniezione di gm. 0. 10 di arbutina - Quantità di urina in 20 minuti: cmc. 1. 90 - Rapporto al normale 1 : 1. 2066.

Iniezione di gm. 0. 10 di arbutina - Quantità di urina in 20 minuti: cmc. 4. 00 - Rapporto al normale 1 : 2. 6666.

Qui il solfato di duboisina ha prodotto indiscutibilmente un aumento della diuresi, cosa che non si è verificata in altre esperienze. La diuresi però per effetto dell'arbutina si è accresciuta ancora, sebbene il nuovo aumento non si sia prodotto subito.

Sicchè possiamo stabilire che l'arbutina spiega nell'animale duboisinizzato un effetto diuretico discreto che non mostra quando sia applicata da sola e che è superiore a quello che mostra nell'animale precedentemente cloralizzato, sebbene però nell'animale cloralizzato la dose di arbutina necessaria a produrre l'aumènto della diuresi sia inferiore a quella necessaria a produrlo nell'animale duboisinizzato.

## CONCLUSIONI.

Se ora si riguardano sinteticamente gli esperimenti riportati e i risultati in essi ottenuti, si possono già stabilire alcuni fatti e concretare alcune idee.

Al 1° quesito che in principio di questo lavoro io mi ero proposto, cioè se il cloralio accrescesse il potere diuretico oltre che della caffeina anche di altre sostanze ritenute appunto capaci di promuovere una secrezione di urina maggiore del normale, si può rispondere che:

il cloralio accresce costantemente l'azione diuretica della caffeina e della arbutina; accresce talvolta ma non sempre quella della diuretina e del nitrato di potassio, ma non ha alcun effetto in unione col nitrato di sodio. Dunque la

azione utile del cloralio si spiega non solo sulle sostanze del gruppo della caffeina, ma anche su sostanze appartenenti ad altri gruppi, eccetto forse su quelle del gruppo dei sali alcalini.

Riguardo al 2° quesito, se altri narcotici potessero, in unione ai diuretici, raggiungere lo stesso effetto del cloralio, si sa già dalle ricerche di CERVELLO e LO MONACO che il curaro e la paraldeide rinforzano l'azione diuretica della caffeina. Ora a questi dobbiamo aggiungere il solfato di duboisina. Infatti:

il solfato di duboisina accresce sempre l'azione diuretica della caffeina, del nitrato di sodio, della diuretina e dell'arbutina e talora anche quella del nitrato di potassio. Sicchè l'azione utile del solfato di duboisina si spiega su sostanze appartenenti a tutti i vari gruppi di diuretici.

In ordine al 3° quesito, per quale meccanismo il cloralio e il solfato di duboisina rinforzino l'azione dei diuretici, mal prestandosi tutte le attuali ipotesi a spiegare i risultati da me ottenuti, ho dovuto ricorrere ad una nuova, che qui non riporto, perchè credo necessari ulteriori studi in proposito, ma della quale mi occuperò in altro lavoro.

Finalmente sul 4° quesito, stabilire cioè quanto dell'effetto dei diuretici ora in uso fosse dovuto ad essi e quanto invece ai narcotici usati nello esperimentarli, si può affermare che:

quasi tutto l'effetto diuretico attribuito alla caffeina è dovuto invece all'azione rinforzante dei narcotici adoperati per comodità e per facilità di esperienza, perchè la caffeina, a dosi medicinali, ha in sè solo un debole e non costante effetto diuretico;

tutto l'effetto diuretico attribuito al nitrato di sodio e a quello di potassio e all'arbutina è dovuto invece all'azione rinforzante dei narcotici;

una parte dell'effetto diuretico della diuretina è dovuto ai narcotici, ma la diuretina ha già per sè stessa una forte azione sulla secrezione renale.

Così stando le cose, sorge il dubbio che quasi nessuna delle sostanze che ora si ritengono diuretiche sia veramente tale per sè stessa e si impone quindi il dovere di ristudiare e di risperimentare tutto l'immenso materiale accumulato in parte dagli studiosi, in parte dagli speculatori.

Ma intanto dai miei esperimenti si ricava come corollario pratico che sono specialmente da prendere in considerazione le seguenti associazioni:

cloralio e caffeina;
cloralio e arbutina;
solfato di duboisina e diuretina;
solfato di duboisina e nitrato di sodio;
solfato di duboisina e arbutina.

---

BIBLIOGRAFIA.

1. HEIDENHAIN. *Versuche über den Vorgang der Harnabsonderung.* Pfl. Arch. IX, 1874, p. 1-27.
2. TRAMBUSTI. *Il meccanismo di secrezione e di escrezione delle cellule renali.* Ferrara 1898.

3. NUSSBAUM. *Ueber die Secretion der Niere*. Pfl. Arch. XVI, 1878, p. 139–143.
4. NUSSBAUM. *Fortgesetzte Untersuchungen über die Secretion der Niere*. Pfl. Arch. XVII, 1878, p. 580–594.
5. ADAMI. *On the nature of glomerular activity in the Kidney*. The Journ. of Physiol., VI, 1886, p. 382.
6. PAUTYNSKI. *Uber die Abscheidung des indigschwefelsauren Natrons durch die Nieren unter normalen und pathologischen Bedingungen*. Virch. Arch. LXXIX, 1880, p. 393–407.
7. SOBIERANSKI. *Ueber die Nierenfunction und Wirkungsweise der Diuretica*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXXV, 1890, p. 144–180.
8. MUNK. *Zur Lehre von den secretorischen und synthetischen Prozessen in die Niere, sowie zur Theorie der Wirkung der Diuretica*. Virch. Arch. CVII, 1887, p. 291-355.
9. RIBBERT. *Ueber Resorption von Wasser in der Marksubstanz der Niere*. Virch Arch. XCIII, 1883, p. 169–176.
10. CERVELLO e LO MONACO. *Studi sui diuretici*. Arch. p. le scienze med., XIV, 1890, p. 163–176.
11. SCHROEDER. *Ueber die Wirkung des Coffeïns als Diureticum*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XXII, 1886, p. 39–61.
12. SCHROEDER. *Ueber die diuretische Wirkung des Coffeïns und der zu derselben Gruppe gehörenden Substanzen*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XXIV, 1887, p. 85–108.
13. V. in BUFALINI. *Trattato di farmacologia*. Firenze, 1896, p. 231.
14. ALBANESE. *La circulation du sang dans le rein sous l'action de quelques substances*. Arch. ital. de Biol., XVI, 1891, p. 285–288.
15. GIBSON. *The action of Duboisin on the circulation*. Journ. of anat., 1881, oct., p. 10.
16. MUNK. L. c.
17. LIVON. *Alcaloïdoxie du cobaye*. C. R. Soc. Biol., 20 nov. 1897, p. 979.
18. MAIRET et COMBEMALE. *Recherches sur l'action physiologique du nitrate de potasse et le mécanisme de cette action*. Montp. méd., mars 1887, p. 209.
19. SCHROEDER. *Ueber die Verordnung des Diuretin*. Therap. Msschr., juli 1890, p. 374.
20. SCHROEDER. Op. c. al n. 12.
21. PASCHKIS. *Ueber die arzneiliche Wirkung des Arbutin und der Folia urae ursi*. Wien. med. Presse, 1884, n. 13, p. 396.

---

## IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
diretto dal Prof. A. CARDARELLI
(Laboratorio di Batteriologia e Chimica Medica)

# Influenza della tossina difterica e della tossina tifica sul ricambio materiale

## RICERCHE SPERIMENTALI

per il DOTT. DOMENICO PACE, Preparatore.

Lo studio del ricambio materiale negli animali, sottoposti all'influenza dei veleni batterici, se non del tutto nuovo, è appena abbozzato, perchè debba esser preso e proseguito con tutto il rigore, che permettono gli odierni metodi d'indagine.

Pochi, infatti, e poco sicuri sono i dati che su tale argomento si possiedono. I precedenti ricercatori, curando più d'ogni altro d'indagare i disturbi funzionali o le lesioni istologiche, che le tossine provocano nell'organismo, trasandarono questa parte, pur tanto importante, della ricerca delle alterazioni della nutrizione generale, per le quali si limitavano solo a valutare le oscillazioni del peso del corpo dell'animale da esperimento e le alterazioni di alcuno degli elementi dell'urina.

Le prime conoscenze sulle variazioni urinarie e nutritive nell'attossicamento batterico le dobbiamo a CHARRIN (1894), il quale, sperimentando con CHEVALIER (1) sui conigli, messi a dieta lattea, l'azione delle tossine del b. piocianeo, trovò diminuzione della quantità dell'urina, aumento dell'urea e dell'acido fosforico, diminuzione del cloro.

CHARRIN, che tanto ha lavorato sulle proprietà fisiologiche delle tossine, scriveva in altro luogo (2): « Le cifre fornite dall'analisi dei gas espirati, le oscillazioni del contenuto del sangue in zucchero ed ossigeno, le *variazioni dell'urea, dell'acido fosforico, del cloro delle urine*, le oscillazioni segnate relativamente al volume della bile, delle secrezioni ed escrezioni intestinali, le nozioni derivate dalle ricerche della calorimetria, tutti questi dati indicano che le tossine intervengono profondamente nei processi nutritivi ».

Fin d'allora, quindi, veniva nettamente tracciato l'importante problema.

Più tardi lo stesso CHARRIN, riferendo sull'influenza delle tossine sulla discendenza, asseriva di aver trovato aumento di urea anche negli animali nati da genitori, che avevano ricevuto tossine. Similmente, nei neonati venuti da madri infette, CHARRIN e DELÈPINE rinvennero aumento dell'acido fosforico, anche dall'estratto secco (*).

Altri pochi dati possiamo trarre dal lavoro di MARENGHI (5), il quale, coll'iniettare al cavallo dosi successivamente maggiori di tossina difterica per la preparazione del siero, riscontrò un aumento notevole di N totale e di N ureico, ma però passeggiero.

KALININ (6) infició conigli e cani con culture in brodo di bacilli piocianei e difterici, studiando poi l'eliminazione dell' $CO_2$, dell'N e dell' $P_2 O_5$ e il consumo di O nel periodo di latenza della febbre. Egli trovò che la quantità dell'N e dell'$P_2 O_5$ nell'urina diminuisce nel periodo di latenza ed aumenta poi col crescere della temperatura, pur mantenendosi sotto la norma nelle prime ore della febbre.

Ma le prime ricerche sistematiche sull'azione delle tossine sugli scambi nutritivi in generale si debbono a DECROLY (7), che le ha pubblicate in una estesa Memoria, già premiata al concorso universitario di Gand (1896-97).

Le tossine studiate da DECROLY, la tetanina, la botulina e la tossina difterica, venivano iniettate al coniglio in diverse condizioni (attossicamento acuto, subacuto, cronico, ecc.) e si determinavano il peso e talora l' N delle feci, e delle urine per lo più l'urea (coll'ipobromito), raramente l' N col KJELDAHL, poi l' $P_2 O_5$, il Cl e talora il S.

(*) Qualche altra notizia, ma non tratta da ricerche dirette, abbiamo in un lavoro di MONGOUR (4), il quale, avendo notato nelle urine di fanciulli difterici, sotto la cura sieroterapica, aumento della diuresi, iperazoturia, fosfaturia e diminuzione del cloro, credette di doversi mettere in conto dell'infezione difterica l'aumento di $P_2 O_5$ e la diminuzione di Cl.

Secondo queste ricerche, la botulina e la tetanina producono caduta considerevole del peso del corpo ed aumentano uniformemente la disassimilazione, donde iperazoturia, iperfosfaturia ed ipercloruria. Quanto alla tossina difterica Decroly riassume così le sue conclusioni:

« 1. Ogni dose, a partire da un limite assai difficile a precisare, ma non mortale, determina una perdita in peso.

« 2. In generale, a parte il periodo di anoressia, l'effetto immediato della tossina sulla quantità d'urina consiste in un aumento; in seguito il volume dell'urina può rimaner in aumento o può diminuire, secondo diverse circostanze; naturalmente la densità fa un cammino inverso.

« 3. La tossina non sembra esercitare azione immediata sensibile sull'eliminazione dell'azoto e del fosforo.

« 4. Ciò che è caratteristico e costante, quasi senza eccezione, qual si sia il modo d'attossicamento, è la modificazione del cloro (ipercloruria) ».

Riserbandoci esaminare in seguito questi risultati più partitamente, dobbiamo qui notare come non si parli affatto di bilancio d'azoto in queste ricerche, essendosi tralasciata la valutazione dell'N introdotto cogli alimenti, e quasi sempre nelle urine si trovi segnato l'N in cc., perchè determinato come urea mercè il processo, così poco esatto, all'ipobromito. Non è, quindi, possibile trarre notizie circa la scomposizione dell'albumina sotto l'azione delle tossine.

È questo era l'obiettivo precipuo delle presenti ricerche, le quali, iniziate già dal giugno del passato anno scolastico, quando, oltre quelli citati, non erano ancora apparsi altri lavori su questo tema, potevano considerarsi le prime di tal genere. In questi ultimi tempi però, dopo la pubblicazione della mia Nota sulla *Riforma medica*, n. 114 di quest'anno, ho avuto notizia di alcuni altri lavori, che debbono esser menzionati in questo luogo.

Il primo di essi è dovuto a Markl (8), il quale studia l'azione della tossina della *peste* sul ricambio dell'azoto in una gatta. Per quanto mi consta, è questo il primo lavoro pubblicato su tal argomento con metodi esatti. Questa tossina, secondo Markl, accelera il ricambio, in quanto che ad ogni iniezione aumenta l'eliminazione dell'N urinario e dell'N fecale, provocando così un *deficit* di azoto, che ha la sua espressione in uno stato cachettico dell'animale.

L'altro lavoro è di Colla (9), il quale per vedere se nelle infezioni sperimentali esistano dei rapporti fra il ricambio carbonico e quello azotato, fornisce altri dati per ciò che riguarda quest'ultimo ricambio nell'infezione *tetanica*. Le tabelle mostrano che le cavie, prima dell'esperimento, sono in uno stato florido di ritenzione di azoto: inficiate con cultura di tetano, questa ritenzione di N aumenta, per diminuire poi a misura che progredisce l'infezione. Un vero *deficit* d'N, però, non sembra risultare da quelle cifre, essendo sempre l'esito inferiore all'introito (*).

(*) Di un ultimo lavoro appartenente a Sciaudone (10), avente un lontano rapporto col nostro argomento, è appena il caso di parlare, e perchè fatto su pulmonitici e perchè si è valutato solo l'N dell'urina, la cui eliminazione è dall'A. messa in rapporto coll'intossicazione batterica.

Riassumendo, abbiamo finora contezza del modo come agiscono le tossine del b. piocianeo, della difterite, del tetano e la botulina sulla eliminazione dell'urea, dell'$P_2O_5$, del Cl e del S. Solo di recente si è saputa l'azione della tossina della peste e delle culture di tetano sul ricambio dell'azoto.

Quanto ai risultati, quelli di Markl e Colla meritano essere presi in disamina; poco sicuri invece sono quelli anteriori di Charrin e suoi collaboratori e, sino ad un certo punto, quelli di Decroly, non avendo questi tenuto esatto conto dell'alimentazione.

D'altra parte questi pochi risultati hanno pure il difetto di essere discordi. Secondo alcuni, la tossina piocianea, difterica, tetanica, botulinica e pestifera aumentano l'escrezione dell'N e dell'$P_2O_5$: quanto all'eliminazione del Cl, chi la trova diminuita (tossina procianica, difterite), chi la segna aumentata (Decroly nell'intossicazione per tetano, difterite e per botulina): così per la diuresi, Charrin la trova diminuita, Decroly aumentata. Infine il bilancio di azoto è in *deficit* colla tossina della peste, è in ritenzione colle culture di tetano.

Pel tetano, anzi, possiamo fare una specie di confronto fra le ricerche di Decroly e quelle di Colla. La tetanina nei conigli, secondo Decroly, aumenta la diuresi e l'azoturia; invece le culture di tetano nelle cavie, al dire di Colla, producono poca o nessuna alterazione nel volume dell'urina e diminuzione della escrezione di azoto.

A questo punto è naturale dimandarsi se la differenza dei resultamenti sia da mettersi in conto a differenze di tecnica, o di animali adoperati o di tossine studiate; se le tossine note esercitino la stessa influenza sulla nutrizione generale, e via di seguito.

Ecco tanti quesiti, tanti argomenti di uno studio, che, come dicevo a principio, è appena abbozzato.

* * *

Volendo portare un piccolo contributo allo studio del ricambio materiale nell'intossicazione batterica, era anzitutto importante imprendere la ricerca, com'è naturale, dal bilancio dell'albumina.

Potendo in un animale stabilir bene l'equilibrio di N e poi spiarne le modificazioni sia immediate che consecutive, dopo aver somministrata la sostanza tossica, venivo così a realizzare le condizioni artificiali, più vicine a quelle, che in un'infezione naturale si osservano.

Accanto a queste determinazioni sarebbero state tanto utili quelle relative alle modificazioni qualitative del ricambio dell'albumina, come dei diversi solfi, specie del solfo neutro, ma la poca quantità dell'urina disponibile e la mancanza del tempo necessario impedirono di ciò fare.

Invece, oltre al bilancio d'azoto, ho studiato in più d'un caso il bilancio del cloro; ciò che nessuno aveva fatto per lo innanzi e a cui fui indotto dalla grande importanza, che Decroly aveva dato all'eliminazione del cloro per le urine nell'intossicazione difterica.

Inoltre, a differenza degli altri osservatori, ho voluto associare alla ricerca del ricambio azotato, quella della eliminazione dell' $P_2 O_5$ e del Cl.

Finalmente ho preso in esame due tossine, da nessuno ancora adoperate, per uno studio siffatto: la tossina difterica e la tifotossina.

Poche parole sui

### Metodi di preparazione dei veleni della difterite e del tifo.

#### A. — *Tossina difterica.*

Dopo i classici lavori di Behring, Roux, Yersin, ecc., non vi sono stati radicali mutamenti nel modo di preparare la tossina difterica, ma solo qua e là delle parziali modificazioni.

Aronson (11) dice che per avere una buona tossina bisogna fare le culture, come consiglia Koch per i bacilli difterici.

La superficie del brodo si covre ben presto di una membranella costituita da batterii, la quale rapidamente cresce e s'inspessisce. Il brodo deve rimanere completamente limpido, alcalino; solo sul fondo delle boccie si osservano delle briciole della membranella su descritta.

Kossel (12) adopera brodo ordinario, però fatto con carne poco fresca, secondo Spronck: al brodo aggiunge mezzo per cento di Na Cl e il 2 per cento di peptone Aschmann. Egli conferma Roux e Yersin nel dire che le culture giovani contengono pochissima quantità di tossina.

Oltre queste piccole modifiche, c'è stato pure chi, come Brieger e Boer (13), ha cercato di ottenere in forma solida la tossina amorfa della difterite.

Nicole (14) prepara un brodo alcalino da carne fresca di manzo, tenuta a macerare per una notte a 10°-12° con 2 per cento di peptone e 0. 5 per cento di Na Cl; su esso innesta una cultura di difterite ringiovanita col metodo di Roux e tien fuori il contatto dell'aria a 37°. Dopo 7 giorni, dice Nicole, cc. 0 1 di questo liquido uccide in meno di 48 ore una cavia di 500 gr.

Blumenthal (15) ha sperimentato i terreni di cultura contenenti zucchero, e più recentemente Spronck (16) alla carne sostituisce il lievito di birra: questo terreno fornisce tossine venti volte più forti che il brodo ordinario.

Finalmente Martin (17) ha proposto, non ha molto, di sostituire al peptone del commercio una soluzione di peptone ottenuto, per così dire, a fresco, cioè facendo digerire degli stomachi di porco in acqua acidulata con HCl. Questo nuovo brodo di Martin rinvigorisce fino a raddoppiare la funzione tossigena del bacillo di Löffler e fa divenir virulenti dei bacilli, che potrebbero dirsi pseudodifterici e che prima erano indifferenti per le cavie.

Senza prolungar più oltre questa rivista, dico subito che mi sono accontentato, per queste mie ricerche, di preparare la tossina difterica con quello stesso metodo, altra volta e felicemente seguito nel nostro Istituto da Zagari e Calabrese (18), e che è quello già annunziato dal 1890 da Roux e Yersin. Ho inne-

stato il bacillo di Löffler in due matracci a larga base, che si son mantenuti sempre a 37°. Il terreno di cultura era, come è noto, brodo alcalino col 2 per cento di peptone. Dopo un mese le culture furono filtrate per filtro Chamberland e si ottenne così una sufficiente quantità di tossina limpidissima, di color giallo carico, che conservai in tubi allo scuro e alla stufa a freddo.

La tossicità di questo liquido fu saggiata sulle cavie:

26 settembre 1898 Cavia gr. 310. Tossina difterica 1 cmc.; muore dopo 24 ore;

26 settembre 1898. Cavia gr. 250. Tossina difterica 0. 1 cmc.; muore dopo 72 ore.

Le note riscontrate all'autopsia delle cavie morte eran quelle conosciute: edema nel punto d'iniezione, liquido nella pleura, congestione nelle capsule surrenali, nei pulmoni, nelle anse del tenue, ecc.

La tossina, dunque, da me preparata aveva una tossicità tale da ammazzare 1 kg. di cavia in 24 ore colla dose di cmc. 3. 22 e in circa 72 ore colla dose di cmc. 0. 4.

La tossicità del liquido s'è mantenuta anche dopo parecchi mesi. Infatti 2 conigli, iniettati tra gennaio e febbraio di quest'anno, cioè dopo 4 mesi dalla preparazione della tossina morirono, l'uno dopo 32 ore colla dose di 2 : 1000 e l'altro dopo 48 ore colla dose di 0. 478 per kg. del peso del corpo.

Questa proprietà della tossina difterica di mantenere il suo potere per molto tempo era ben nota ai precedenti osservatori, e tra questi, anzi, Abba (19) ha potuto dimostrare che la tossina difterica, tenuta all'oscuro e a bassa temperatura (3°-5°) e sotto l'azione di un disinfettante (toluolo o fenolo), conserva per oltre 2 anni il proprio potere.

## B. — Tossina tifica.

Se per la tossina difterica non vi sono differenze sostanziali nei metodi di preparazione e, come abbiam visto, le modifiche proposte sono abbastanza leggiere, non tendendo ad altro che ad esaltare l'azione tossica del liquido culturale, più profonde invece sono le discrepanze fra gli osservatori nei metodi per ottenere dei veleni dalle culture del tifo.

Brieger (20) pel primo (1883) ha isolato dalle culture in brodo di tifo un alcaloide, ch'egli ha chiamato *tifotossina*, mortale per gli animali. Questa però non è oggi ritenuta come il vero veleno del tifo. Essa è una ptomaina che proviene, come dice Roux (21), o dalle basi stesse della carne, che è servita alla preparazione del brodo, o, come han dimostrato Salkowski (22), Bouveret e Devic (23) e Sanarelli (24), dall'azione degli stessi reattivi impiegati sulle materie albuminoidee.

Tuttavia Gautier (25) asserisce che la tifotossina di Brieger, se non è tutta la tossina del bacillo del tifo, nè la parte più attiva, preesiste ed accompagna realmente la tossina principale.

Più tardi Fränkel e Brieger (26) annunziarono un altro processo di estrazione. Essi filtrano le culture di bacillo tifico, evaporano nel vuoto a 30°, poi aggiungono alcool e qualche goccia di acido acetico: si forma un precipitato, il quale viene disciolto in acqua, saturato con solfato d'ammonio e poscia dializzato. La sostanza, che resta sul dializzatore, è una tossialbumina, che iniettata al coniglio lo fa morire in 8-10 giorni.

Anche questo metodo va incontro alle stesse obbiezioni di quello precedente. Entrambi estraggono dalle culture dei veri alcaloidi, che sono una piccola parte dei prodotti, che nei nostri mezzi culturali elaborano i bacilli di Eberth; perchè ora non utilizzare il liquido stesso, dove crescono i bacilli, dopo opportuno trattamento? E questa è la nuova via tenuta da Sanarelli (24).

Come è noto, il bacillo del tifo per sè stesso è poco attivo e d'ordinario, anche estratto da malati di tifo, non riesce patogeno agli animali, se non si esalta la sua virulenza con adeguati artificii. Sanarelli ottiene questo scopo inoculando alle cavie il bacillo tifico coi prodotti sterilizzati del bacillo coli; così reso attivo è innestato in palloni di brodo, che restano alla stufa a 37° per un mese circa: poscia vengono sterilizzati e lasciati 8 mesi in riposo a temperatura di stanza, infine sono chiusi ermeticamente e lasciati a macerare per alquanti giorni a 60°.

A capo di questo tempo il liquido di cultura si presenta diviso in due strati: uno superiore, limpido, trasparente, di color brunastro; uno inferiore fatto da uno strato sottile di batterii morti depositati in fondo. Decantato il liquido superiore, questo rappresenta, secondo Sanarelli, la tossina del tifo.

Ma nemmeno ciò è esatto. Gautier osserva che il liquido così ottenuto deve considerarsi come un miscuglio molto complesso di diverse sostanze inerti, con diversi veleni prodotti dai batterii, durante la vita, o usciti dai loro cadaveri, dopo la morte.

Un altro processo, portato pure sulla parte liquida della cultura, è quello di Chantemesse (27). Dopo aver reso virulento il bacillo del tifo mercè passaggi successivi, lo coltiva in un terreno speciale, fatto di midollo osseo macerato a freddo e addizionato a sangue umano defibrinato. Le culture così ottenute sono filtrate per porcellana: il filtrato contiene ciò che Chantemesse chiama *tossina tifoide solubile.* Questa in primo tempo è tossicissima, ma a capo di 12-15 giorni diventa quasi inoffensiva. Si altera facilmente alla luce e all'aria; a 100° si attenua molto. Similmente si attenua, se si evapora al vuoto. In questo caso, il prodotto ottenuto col disseccamento trattato con alcool a 80°, disseccato di nuovo, ripreso con acqua, è tossico pel coniglio, ma assai meno di quello che non sia il prodotto disseccato insolubile nell'alcool e ridisciolto in acqua.

Nel Congresso d'Igiene, tenuto lo scorso anno a Madrid, Chantemesse (28) annunziava un altro processo di preparazione della tossina tifoide. Come liquido di cultura egli adopera una soluzione di peptone di milza, che prepara facendo digerire quest'organo in acqua acidulata colla pepsina di stomaco di porco, secondo il metodo Martin. In questo liquido, prima sterilizzato e poi reso debolmente alcalino, semina il bacillo del tifo molto attivo, che esce dal corpo di un

animale o, meglio, che sia stato 24 ore nel peritoneo di una cavia entro un sacchetto di collodion. Dopo 5-6 giorni si ha il *maximum* della secrezione del veleno tifoide. Allora il brodo filtrato rappresenta e contiene la tossina tifoide solubile.

Fra i metodi, anche più recenti, sono da noverarsi quello di Bandi e di Lépine e Lyonnet.

Bandi (29), considerando che solo nelle culture *recenti* di tifo si contengono la maggior parte, se non tutti i veleni, che si cercano, adopera culture in brodo di 24-48 ore di bacillo tifico, già esaltato col passaggio successivo del bacillo tifico attraverso il peritoneo delle cavie.

Le culture son filtrate con piccole candele Kitasato.

La tossina, così ottenuta, è capace di ammazzare in 40 ore una cavia di 450 gr. colla dose di 4 cmc. iniettati sotto cute.

Bandi inoltre ha trovato quasi interamente sprovvisto di potere tossico tanto il liquido limpido di una cultura di 12 mesi, quanto il fondo di una cultura di 8 mesi, fatto dei corpi dei batterii.

Finalmente Lépine e Lyonnet (30) preparano la tossina tifoide trattando le culture sterilizzate per un'ora a 58° con due volte il loro volume di alcool: si ottiene così un precipitato abbondante. Si riporta il liquido al volume primitivo evaporandolo nel vuoto a 35°, poi si filtra per un filtro ordinario. Il liquido filtrato non è tossico, invece il precipitato raccolto sul filtro e poi sciolto in un po' d'acqua alcalina, riesce tossico con questo rapporto, che cioè il precipitato, per esempio, di 20 cmc. di cultura sterile ha lo stesso potere tossico dei 20 cmc. della cultura medesima.

Come si vede, non si ha oggi un metodo sicuro, universalmente riconosciuto, per la preparazione della tossina del tifo, e ciascun autore ha isolato un materiale tossico con metodi proprii, spesso fra loro contradittori. E se separiamo quelli fra essi, che potremmo dire per *precipitazione*, che cioè dai liquidi culturali ottengono dei precipitati, di una costituzione certamente molto complessa, e ci fermiamo a considerare i metodi, che tendono a riporre la tossicità o nel liquido o nel fondo della cultura, quante divergenze, quante contradizioni non risaltano!

Chi dice, come Sanarelli, che la sostanza tossica delle culture tifiche si trovi esclusivamente insita nei corpi dei batterii, che si depositano nel fondo dei matracci di cultura; chi invece, come Bandi, afferma che il fondo delle culture vecchie è perfettamente inerte per gli animali da esperimento: il primo sostiene che la parte liquida delle vecchie culture (dove si sono macerati i corpi dei batterii) è la vera tossina del tifo, l'altro per contro trova che questo liquido non è tossico.

Similmente vi ha chi sostiene che sono egualmente tossiche le culture vive e le culture filtrate di bacilli del tifo (Bandi) e v'ha invece altri, che afferma perdere la propria tossicità le culture attivissime del bacillo tifico dopo la filtrazione [Cesaris-Demel e Orlando) (31)]. E così pure chi predilige le culture giovani filtrate (Bandi) e chi quelle vecchie anche filtrate (Bitter (32), Sanarelli).

Di fronte a questa discrepanza di metodi e di risultati non era per me fa-

cile scegliere la via, che meno desse addentellato alla critica. Tuttavia, dato lo scopo delle mie ricerche, mi accontentai di un metodo, che credo sia dei più semplici.

Il bacillo di Eberth proveniva dalla milza di una tifosa, ricoverata all'Ospedale Cotugno il 6 luglio 1898 (letto n. 4), e corrispondeva a tutti i caratteri del bacillo del tifo, controllati sistematicamente.

Ad esaltare la virulenza di questo bacillo (giacchè, com'è noto, esso, così come si ottiene dai tifosi, non è patogeno per gli animali) seguii la via già tenuta da Sanarelli, Vincent, Bandi, ecc., cioè facendo dei passaggi successivi attraverso il peritoneo delle cavie. L'ottenni di tale virulenza, da ammazzare una cavia del peso di 450 gr. alla dose di 1/2 cmc. in 48 ore.

Allora innestai questo bacillo in due matracci a larga base, sull'ordinario brodo alcalino di Löffler: i matracci restarono per circa un mese alla stufa a 37° (21 settembre 1898). Dopo questo tempo, trovai le culture separate in due strati, l'uno superiore limpido color giallo d'oro, l'altro inferiore, come deposito fioccoso biancastro. Decantai il liquido superiore, e raccolsi il fondo di cultura in tubi sterilizzati. Questo materiale fu sterilizzato a 100° e poi conservato allo scuro e a freddo, ed è servito per le mie ricerche.

Esso costituisce la *tifotossina*, cui mi riferisco nei miei esperimenti, e corrisponde a quella porzione del veleno tifico attaccata al corpo dei batterii, e che non vien alterata dal calore a 100°.

La tossicità saggiata sulle cavie è stata la seguente:

9 ottobre 1898. Cavia gr. 220. Tossina tifica cc. 0.4; muore dopo 20 ore.

12 ottobre. Cavia gr. 310. Tossina tifica cc 0.062; muore dopo 10 giorni.

All'autopsia si nota iperemia in tutti gli organi, un po' di liquido nel peritoneo.

La seconda cavia al 10° giorno pesava gr. 120.

La tossicità, dunque, del veleno tifico, da me preparato, era tale, che esso ammazzava 1 kg. di cavia in circa 20 ore colla dose di cc. 2 e in 10 giorni colla dose di cc. 0.2.

Perchè poi nelle ricerche, che più tardi riferirò, anche con la dose di cc. 3.2 per kg. del peso del corpo non si sia avuta la morte dell'animale, ciò si può spiegare, probabilmente, o col fatto noto che gli animali reagiscono diversamente al veleno del tifo, così la cavia diversamente dal coniglio, dal cavallo, ecc, oppure, come a me sembra più verosimile, con una certa attenuazione subita in due mesi dalla tossina tifica.

### Disposizione e metodi delle ricerche.

Era mio proposito eseguire le ricerche del ricambio sia sulle cavie che sui conigli, sottoponendoli ad un'alimentazione costante, esattamente controllabile, come l'avena. Ma le cavie furono eliminate, perchè davano poca quantità di urina per giorno, nè defecavano regolarmente, e finivano per soccombere alla

nuova dieta; per cui mi dovetti accontentare dei conigli, come animali di studio, sottoponendoli alla loro solita alimentazione, fatta di cavoli.

Prima di iniziare l'esperimento, anche per parecchie settimane, il coniglio veniva adattato alla stessa quantità di alimenti, per esser così sicuro di avere l'equilibrio di azoto. Però nelle tabelle questo periodo *preparatorio* o *normale* presenta una durata minore, ben sufficiente del resto per lo scopo prefissomi, di 3-7 giorni, a capo dei quali iniettavo sotto cute una certa quantità di tossina.

La ricerca durava 4-10 giorni dopo l'iniezione, se l'animale sopravviveva, o fino alla morte, se esso soccombeva all'intossicazione. Talora in uno stesso coniglio ripetevo l'iniezione con dose doppia di veleno, alla distanza di 4 giorni l'una dall'altra, appunto per cercare di produrre un attossicamento cronico, come si può avere in una infezione protratta, ad esempio nel tifo.

Ogni esperimento è durato 6-18 giorni. Uno sguardo alle tabelle dà subito l'idea del modo come fu disposto ognuno di essi.

Ogni giorno veniva diligentemente notato il peso del corpo, la temperatura, la quantità del cibo dato e rimasto, e la quantità degli escreti raccolti. Ma particolare cura, per lo studio del bilancio, era naturalmente data al cibo, alle urine e alle feci.

*Cibo.* — La quantità giornaliera di cavoli, riconosciuta sufficiente per i bisogni nutritivi del coniglio, era di gr. 600. Essa veniva esattamente pesata e somministrata in due volte, alle 8 ant. e alle 3 pom di ogni giorno: ogni mattina si raccoglievano i residui e si tenevano in conto pel computo totale.

Prima di iniziare la ricerca e durante la medesima si prelevarono diversi campioni di cavoli, per la determinazione dell' N totale, e anche per quella del cloro.

La determinazione dell' N si faceva su 100 gr. di cavoli freschi, come si pratica d'ordinario per tali alimenti (Cfr. Zagari e Pace, *Il bilancio organico d'un gottoso.* Napoli, 1898, p. 35 e seg.).

I 100 gr. di cavoli erano tagliuzzati finamente, evaporati, seccati e polverizzati. Determinata la sostanza secca, 2-3 gr. di questa servivano per la determinazione dell' N secondo Kjeldahl, avendo cura, prima di aggiungere la polvere di solfato di rame e solfato di potassio, di tenere a contatto coll' $H_2 SO_4$ per 10-12 ore la sostanza da ossidare, per evitare l'abbondante schiuma, che si ha nell'ebollizione. Delle diverse determinazioni eseguite ho preso la media = gr. 0. 3782 di N %.

Quanto alla ricerca del cloro ho seguito questo metodo: carbonizzavo un gramma di sostanza secca, poi si pestava in un mortaio con acqua, si filtrava per un filtrino senza cenere e si lavava raccogliendo diligentemente il filtrato e l'acqua di lavaggio: poi filtro e carbone si seccavano, si incenerivano, si ripigliavano con acqua e si filtrava sullo stesso recipiente di prima portando il liquido a 100°, dove si determinava finalmente il cloro col metodo di Volhard su 10 cc. del filtrato.

La media di due determinazioni, eseguite su campioni differenti di cavoli, è stata 1.2057 °/₀ di Na Cl.

*Urine e feci.* — La maggiore cura fu messa nel situare il coniglio in modo da averne separatamente e con scrupolosità le urine e le feci. Questo scopo fu in modo abbastanza soddisfacente raggiunto, adoperando una gabbia, chiusa intorno intorno da reticello metallico: il piano superiore era inclinato per metà e permetteva l'entrata del cibo: il coniglio poi poggiava su un reticolo, nel quale erano trattenute le feci e attraverso cui potevan passare solo le urine. Queste cadevano sopra un coperchio a superficie inclinata, che combaciava strettamente con una specie di piatto metallico, largo quanto tutta la gabbia sovrapposta e destinato a raccogliere le urine medesime, le quali restavano così al coperto di sostanze estranee e dall'evaporazione. Il reticello e il piatto ogni giorno, dopo prelevate le urine e le feci, venivano lavati e asciugati.

*Urine.* — Le urine delle 24 ore erano ogni mattina raccolte e diligentemente misurate.

Le urine, anche emesse di recente, erano sempre di reazione alcalina, fortemente torbide, di color giallo carico e talora di color grigio, e fornite di abbondante deposito granuloso e a scaglie, di color terreo. Questo sedimento al microscopio si mostra costituito o come ossalato di calcio amorfo o come grosse sferule a striature concentriche. Esso è carbonato di calcio, e si distingue dall'ossalato, perchè coll'acido acetico si scioglie dando effervescenza, e si distingue pure dall'urato d'ammonio, sia perchè non è colorato in giallo o bruno, sia perchè non dà la reazione della murexide.

Perchè, quindi, l'urina divenisse limpida e fosse più atta alle manipolazioni, aggiungevo, prima di filtrare, una quantità sufficiente di acido acetico, che scioglieva con notevolissima effervescenza i carbonati sospesi e depositati.

Delle urine filtrate 10 cc. servivano per la determinazione dell' N totale secondo Kjeldahl-Gunning-Argutinsky, 10 cc. pel cloro, secondo Volhard, 50 cc. per l'acido fosforico totale secondo Neubauer. Talora, per controllo, ho adoperato 20 cc. e 100 cc. rispettivamente per la ricerca dell' Nt e dell' $P_2 O_5$.

Per queste ed altre particolarità di tecnica, mi sono attenuto alle stesse norme esposte nei lavori fatti in collaborazione col prof. Zagari (33).

Le urine inoltre venivano sempre sorvegliate per vedere se apparissero elementi anormali (albumina, uroeritrina, cilindri, ecc.).

*Feci.* — Non ho avuto bisogno di adoperare un mezzo di demarcazione delle feci delle 24 ore, giacchè, stante l'alimentazione opportuna, i conigli defecavano regolarmente ogni giorno.

Al mattino si raccoglievano le feci e separate, nel miglior modo possibile, dai peli, che ordinariamente le accompagnano, eran pesate, poi sciolte in acqua acidutata (ad $H_2 SO_4$ a reazione decisamente acida), venivano evaporate a bagnomaria. Secondo le esigenze della ricerca, alle feci di un giorno si aggiungevano via via quelle di un intero periodo, oppure si proseguiva il trattamento sulla

primitiva quantità. Le feci d'un giorno o d'un periodo, dopo evaporazione, venivano seccate a 100°, pesate, polverizzate: 2 gr. di esse servivano per la determinazione dell' N, secondo le norme altrove espresse.

In ultimo s'è ricercato il Cl in 2 gr. di sostanza secca delle feci, così come s'è detto per i cavoli.

***

Prima di esaminare i risultati esperimentali ottenuti, è utile fare qualche considerazione sul ricambio normale degli animali presi in istudio, sopratutto riguardo al bilancio di N.

1. Data quella qualità e quantità di cibo (600 gr. di cavoli *pro die*) si soddisfaceva al bisogno fisiologico del ricambio dell'albumina? o, con altre parole, i conigli si mettevano in equilibrio di N?

Non ho bisogno di dimostrare la necessità di tale indagine, data la natura di queste ricerche, così delicate e pazienti.

Come si vede dalle tabelle, un coniglio del peso medio di 2 kg., che introduce con 600 gr. di cavoli appena 2. 2692 gr. di N, ne perde colle urine gr. 1, 5-2 e colle feci gr. 0.2-0.3. Con cifre così piccole, dev'essere ben difficile giudicare del momento, in cui l'equilibrio dell'albumina ha avuto luogo, avendosi a che fare con differenze tra l'introito e l'esito, che giungono alla seconda e terza cifra decimale. Così nella tabella I si vede la media di 7 giorni d' osservazione, nel bilancio fra l' N assorbito e quello eliminato, essere — 0. 0407. Tuttavia con questa differenza, ben trascurabile, credo potersi ammettere che il coniglio era in equilibrio di albumina.

Nella tabella IV però il *deficit* è di 0. 1204 gr. di N: ciò che si spiega dall'essere la coniglia gravida e il cibo, quindi, non completamente sufficiente ai suoi bisogni. Tale differenza del resto quasi scompare al terzo giorno, essendo appena + 0. 0086, cioè si confonde coll' equilibrio.

Tolti questi due casi, negli altri bilanci si ha in media sempre un *plus* di N, che va da 0. 2964 a 0. 5744. Questo risultato è concorde con quello che si sa sulla nutrizione degli erbivori e sull'influenza risparmiatrice degl' idrati di carbonio sul ricambio dell'albumina. Gli erbivori, infatti, introducono generalmente copiose quantità di idrati di carbonio e però, tendono facilmente a fissare l'albumina.

Questo stato di ritenzione nel bilancio azotato normale si trova pure nelle cavie di Colla.

2. Altre considerazioni sono a farsi sulla quantità dell'urina, la quale è stata in generale abbondante, con un minimo di 260 cc. e un massimo di 710 cc, ciò che va senza dubbio dovuto alla opportuna alimentazione data. Infatti, dalle ricerche di Decroly risulta che conigli, anche più pesanti dei miei, alimentati con carote ed avena, eliminano da 73 a 190 cc. di urina nelle 24 ore.

L'utilità di avere, invece, in queste ricerche assicurata una diuresi abbondante, risalta da sè medesima.

3. Quanto alla eliminazione del Cl e dell' $P_2 O_5$, si trova quest'ultimo in quantità minime, così come nelle ricerche di DECROLY, mentre piuttosto abbondante il primo.

Il cloro, secondo le cifre di DECROLY, si elimina in gr. 0.08 a 0.61 nelle 24 ore e in gr. 1.5-3 °/₀₀.

Dalle mie tabelle, invece, si hanno cifre alte, cioè gr. 2.4-4 nelle 24 ore e in media gr. 6 °/₀₀. Questa differenza di risultati potrebbe stare nella differenza dell'alimentazione usata, essendo, com'è noto, i cloruri dell'urina dipendenti da quelli dell'alimentazione. E di ciò si ha la prova diretta, sapendo il contenuto percentuale di Cl nei cavoli somministrati, che è anche alto, pari a gr. 7.2342 per 600 gr. di cavoli. Ma su ciò sarà meglio detto in appresso.

Dopo queste poche osservazioni sul ricambio normale dei conigli, vediamo quali alterazioni sorgono in esso, quando è sotto l'influenza della tossina difterica.

## I. — INFLUENZA DELLA TOSSINA DIFTERICA SUL RICAMBIO MATERIALE.

ESPERIMENTO I. — Iniezione di cmc. 0.1 = 0.048 per kg., di tossina difterica. Si produce un' intossicazione fugace, non mortale (Tab. I e grafica I).

I primi segni di intossicazione si manifestano al 3° giorno dopo l'iniezione, con perdita di appetito, leggiera elevazione febbrile ed albuminuria. L'albuminuria è il primo indizio di un'alterazione nutritiva cellulare, la quale compare già al secondo giorno e cessa solo all'8°, quando già da due giorni il coniglio consumava l'intera razione.

Coll'albumina nelle urine si nota pure l'uroeritrina ; nel sedimento però niente cilindri.

Con questi fatti s'accompagna la diminuzione del peso, che va dal 2° all'8° giorno ; dopo di questa manifesta poi una chiara tendenza a riaversi.

Anche la eliminazione delle feci fresche e dell' N corrispondente diminuisce. Il volume delle urine diminuisce sensibilmente nei primi tre giorni e non ritorna alle cifre normali che al 7°, quando anche la curva del cibo introdotto e del suo N risale all'altezza primiera.

Il peso specifico delle urine aumenta solo al 3° e 4° giorno.

L'azoto delle urine segue in generale la curva del volume. Esso aumenta leggermente il giorno dell'iniezione, ma poi cade a cifre bassissime nei due giorni consecutivi.

Quanto al cloro, esso diminuisce quasi della metà, per risalire poi negli ultimi giorni.

Considerando infine il bilancio di N, nel periodo propriamente tossico si ha una ritenzione di gr. 0.6038 di N = gr. 3.77375 di albumina, da una differenza in — 0.0407 del periodo normale, che si può considerare, come si è detto, equilibrio di azoto. Negli ultimi tre giorni la ritenzione si mantiene ancora a + 0.6328 di N.

Da questo esperimento risulta :

1. Che nell'intossicazione difterica fugace, non mortale, provocata da dosi minime di tossina, si ha albuminuria ed uroeritrinuria, diminuisce il peso del corpo, diminuisce il cibo introdotto e quindi l'N corrispondente, diminuisce la quantità delle urine e delle feci, e nel bilancio dell'albumina c'è ritenzione.

2. C'è diminuzione di Cl nelle urine.

3. C'è un ritardo nell'esplicazione dei disturbi del ricambio dopo l'introduzione della tossina difterica, la quale ha avuto qui bisogno di un periodo di *latenza* o d'*incubazione* di 3 giorni, per spiegare la sua azione.

Su questo fatto hanno per i primi richiamata l'attenzione ENRIQUEZ e HALLION (34), GUINARD e ARTAUD (35).

ENRIQUEZ e HALLION, iniettando la tossina difterica nei cani, videro solo dopo parecchie ore manifestarsi alterazioni del respiro e diminuire la pressione sanguigna.

Come si spiega questo periodo d'incubazione o meglio di latenza?

Forse, essi dicono, la tossina agisce lentamente sulle cellule nervose, e queste non manifestano disturbi funzionali, se non dopo aver subìto delle gravi alterazioni nutritive; oppure, sotto l'influenza del veleno introdotto, l'organismo elabora silenziosamente una sostanza tossica, che accumulata a poco a poco diviene poi l'agente immediato dei disordini funzionali (processo di autointossicazione secondaria).

Qualunque sia, del resto, la spiegazione del fatto, l'esperimento dà luce al noto fatto clinico, che si hanno delle manifestazioni difteriche, p. es., paralisi, contratture, ecc., molto tempo dopo l'inizio o la fine del morbo. E tutti gli studii ulteriori vengono in appoggio di questa seconda ipotesi.

ESPERIMENTO II. — Iniezione di cmc. 1 = 0.478 per kg., di tossina difterica. L'animale muore dopo 48 ore (Tab. II e grafica II).

In questo esperimento s'è determinato pure il bilancio del cloro.

Anche qui, come nell'esperimento precedente, segni palesi d'intossicazione furono la perdita dell'appetito, anzi l'anoressia completa, e la presenza di albumina (1. 5 per mille) nelle urine, però senza cilindri: segni che comparvero solo al 2° giorno dell'esperimento.

Il peso del corpo si vede il giorno dell'iniezione salire rapidamente, per cader subito il giorno della morte dell'animale.

La quantità delle feci e dell'N relativo prima diminuisce, poi cresce. Così il cloro delle feci stesse.

Il volume delle urine da 495 cmc. sale un poco a 515 cmc. per scendere rapidamente a 190 cmc. Il cammino inverso fa il peso specifico.

L' N totale e il Cl si mantengono quasi invariati il giorno dell'iniezione, per scendere poi di botto il dì seguente: le loro curve perciò hanno un andamento parallelo a quella del volume delle urine.

Quanto all'eliminazione dell'acido fosforico totale, sono molto piccole le oscillazioni segnate, perchè si dia loro grande importanza.

Valutando ora l'introito e l'esito di N, si trova, che, mentre nelle prime 24 ore dopo l'iniezione si ha un *plus* di N di gr. 0,0532 maggiore di quello del periodo normale, il dì seguente si passa ad un tratto ad un notevole *deficit* di — 0.8370, pari a gr. 5.23125 di albumina.

Quanto al bilancio del Cl, si è avuta una piccola perdita di gr. 0.8442 di Cl per le urine e per le feci solo al 2° giorno dall'iniezione.

ESPERIMENTO III. — Iniezione di cmc. 3. 78 = 2 cmc. per kg., di tossina difterica. L'animale muore dopo 30 ore (Tab. III e grafica III).

In generale si notano gli stessi fatti che nell'esperimento precedente, ma che cominciano più presto. Infatti, già nelle prime 24 ore si ha diminuzione del peso, del cibo introdotto, delle feci, delle urine e diminuzione contemporanea dell' N totale, del Cl e dell'$P_2 O_5$; tuttavia il bilancio di N, che era in avanzo, cresce ancora più nel *plus*, da 0.2964 a + 0.4045, pari a gr. 2.52812 di albumina. È da notare però che l'N dei 20 cmc. di urina, emessi nelle 6 ore prima della morte, segni un vero *deficit*, sebbene insignificante, nel bilancio rispettivo. E ciò concorda con quello registrato nell'esperimento precedente.

Quanto al bilancio del Cl, i risultati sono identici a quelli dianzi segnati.

È pure da notare che nè le urine delle prime 24 ore, nè quelle delle 6 ore precedenti la morte contenevano alcun elemento patologico (albumina, ecc.) rilevabile da reattivi chimici, nè cilindri.

Questi due esperimenti, dunque, nei quali si è determinata una *intossicazione acuta mortale*, dimostrano:

1. Che in un primo tempo, così come nell'intossicazione fugace, si ha ritenzione nel bilancio di N, mentre il peso del corpo sale, l'N introdotto cogli alimenti è invariato, e invariati pure il volume, l'N, il Cl e l'$P_2 O_5$ delle urine; oppure, se l'intossicazione è più rapida, anche in questo primo tempo si ha ritenzione d'azoto, ma diminuzione di tutti gli elementi del ricambio sopracennati.

2. Che in un secondo tempo, quello che precede la morte, il bilancio segna un notevole *deficit* di N, e si ha inoltre diminuzione del peso, diminuzione dell'N alimentare e di tutti gli elementi dell'urina e delle feci segnati.

3. Anche nell'intossicazione *acuta*, come in quella *fugace*, il Cl è eliminato in minor quantità per le urine, sia che si guardi alla quantità totale che al per mille, e il bilancio segna sempre ritenzione di Cl, salvo prima della morte, quando la mancanza di Cl degli alimenti, stante la completa anoressia, fa comparire un piccolo *deficit*.

***

Come spiegare ora la ritenzione di N nel bilancio del coniglio sottoposto all'intossicazione difterica? e come il *deficit* di N, che si ha nel giorno che precede la morte dell'animale?

E in che differiscono questi risultati da quelli pochi finora registrati in letteratura?

Esaminerò anzitutto il primo quesito.

*a*) Il primo esperimento da me istituito trova riscontro in quelli, che DECROLY asseria sotto il titolo di *intossicazione cronica non mortale*. In questi, per lo più, il peso diminuisce come nel mio; ma, ciò che in esso non trova conferma, aumentano in generale le urine, e quindi l'N, l'$P_2 O_5$ e il Cl.

DECROLY mette in rapporto la caduta del peso coll'aumento degli escreti, specie colla diuresi; ma ciò non è sempre vero, perchè talora (esperimento n. 32) il peso si vede aumentato, sebbene vi sia anoressia ed aumento delle urine.

Egli inoltre, fra le oscillazioni, talora notevoli, degli altri elementi dell'urina, dà molta importanza all'aumento del Cl, che sarebbe costante. Però, essendovi un aumento della diuresi, è lecito pensare che con questa stia in rapporto anche l'aumento del cloro. E a questa conchiusione si viene, anche se si esaminino le cifre e si facciano le medie delle diverse tabelle di DECROLY. Nel nostro esperimento l' N, il Cl e il volume delle urine hanno un decorso parallelo, sub-normale.

La perdita del peso, nel nostro coniglio, può spiegarsi in parte coll'anoressia, ma non si spiega affatto colla diminuita quantità delle urine, nè delle feci emesse, le quali invece sarebbero motivo di far aumentare il peso del corpo, come, infatti,

accade il 1° giorno dopo l'iniezione. Per contro, la diminuita quantità di feci, la quale, unita all'anoressia, indica bene un'alterazione funzionale della mucosa gastroenterica in seguito all'attossicamento difterico, fa sì che l'N assorbito aumenti rispetto all' N urinario, donde il *plus* di albumina notato nel bilancio.

Se, dunque, il corpo del coniglio perde una parte del proprio peso, e questa non può addebitarsi a perdite da parte dell'intestino e del rene, nelle cui funzioni si manifesta quasi un arresto od un rallentamento, vuol dire che essa ha sede altrove, si esplica a spese di altre funzioni alterate, a livello forse di altre escrezioni, non valutate, quali forse quelle dei gas del respiro. Non è inverosimile, infatti, pensare, che, durante il periodo tossico, lo scambio nutritizio sia così alterato, che gl'idrocarburi, formanti tutta la massa dell'alimento introdotto, brucino e si scompongano assai più facilmente, che per l'ordinario, e determinino un risparmio nel bilancio dell'albumina.

Gli è che nel giudicare delle modificazioni nutritive per intossicazioni batteriche, specie delle oscillazioni del peso, non basta il calcolo delle urine o delle feci o del cibo introdotto, ma occorre la conoscenza del ricambio gassoso, delle perdite di $CO_2$ e $H_2O$, e della quantità dei carbonati delle urine, elementi che debbono avere gran valore nel ricambio di un erbivoro. Colla, infatti, ha trovato, nell'infezione tetanica ritenzione d'azoto, come nel caso nostro, ed aumento di $CO_2$ perspirata.

Così per questa via si troverebbe, assai probabilmente, la soluzione di quell'apparente paradosso, che *l'organismo perde del proprio peso, mentre fissa sempre più albumina.*

*b*) Quanto all'intossicazione acuta mortale Decroly trova diminuzione del peso, come nei nostri due esperimenti, poi aumento delle urine, dell' Nt, del Cl e dell' $P_2O_5$ in primo tempo e in ultimo diminuzione di essi: nelle nostre tabelle, invece, non si trova mai aumento degli escreti il 1° giorno dopo l'iniezione.

Nella tabella II, dopo l'iniezione, si ha aumento di peso, ciò che potrebbe stare a calcolo della diminuita escrezione delle feci. Anche Decroly (esp. 22) ebbe talora un risultato analogo.

Questa diminuzione delle feci emesse è *costante*, sia nell'intossicazione non mortale, che in questi due esempi di intossicazione acuta mortale. Essa fa sì, che l'N assorbito (ci sia o non anoressia, diminuiscano o non le urine) prenda il sopravvento sull'N urinario e quindi determini un *plus* di N nel bilancio del 1° giorno. Il *deficit* finale poi si spiega facilmente per l'anoressia completa, mancando del tutto l'N introdotto col cibo.

A questo punto, potrebbe domandarsi: v'è alcuno degli elementi del ricambio, che presenti un risentimento speciale per la tossina difterica?

Le mie tabelle dimostrano che, in generale, la tossina difterica non influenza direttamente nè l' N, nè l' $P_2O_5$ delle urine.

Decroly credette di trovare un'azione specifica della tossina difterica sulla eliminazione del Cl, ammettendo che questo veleno modifichi in modo caratteristico la ricchezza della cellula in cloro e provochi così i disturbi dell'intossica-

zione. Ma nelle mie cifre non trova alcun punto di appoggio questa ipotesi, nata da un esame, a me sembra, un po' superficiale dei risultati avuti.

In realtà, anche tenendo conto del Cl degli alimenti e del Cl delle feci, non risulta quella perdita di Cl, che, secondo DECROLY, l'organismo dovrebbe subire nell'intossicazione difterica.

Nelle mie ricerche il Cl segue la curva stessa dell' $P_2O_5$ e dell' Nt, e cioè quella stessa del volume delle urine.

Per quale meccanismo poi la tossina difterica arresti, per così dire, la funzione renale e la intestinale, non si può per ora spiegare: certo l'anoressia, quella diminuita escrezione di feci, e l'albumina, l'uroeritrina nelle urine sono ben fatti, che meritano di esser tenuti in calcolo.

Se infine ci domandiamo, se nell'intossicamento difterico nel coniglio vi abbia un consumo patologico di albumina — il quesito che per primo si presenta in ogni ricerca di ricambio —, dobbiamo rispondere negativamente, almeno avuto riguardo alle dosi tossiche usate e ai quadri speciali di attossicamento prodotti negli esposti esperimenti.

## II. — INFLUENZA DELLA TOSSINA TIFICA SUL RICAMBIO MATERIALE.

ESPERIMENTO IV. — Iniezione di cc. 0. 235, pari a cc. 0. 1 di tossina tifica per kg. Dopo quattro giorni, iniezione di cc. 0. 486 = 0. 2 per kg. Si produce un'intossicazione cronica non mortale (Tab. IV e grafica IV).

I fenomeni tossici più solenni si hanno la 2ª volta; l'animale rifiuta il cibo, perde di peso, abortisce al 4° giorno dopo la iniezione, per cui è sottratto all'osservazione.

La 1ª iniezione di tossina tifica ha per effetto di aumentare il peso del corpo, da una media di 2340 gr. a gr. 2412, mentre la 2ª l'abbassa di nuovo fino a 2250.

Dopo la 1ª iniezione l'appetito è solo un po' alterato al 3° giorno, invece dopo la 2ª l'animale rifiuta ogni giorno il cibo.

Le feci sono le due volte in diminuzione, ma specialmente l' N corrispondente, che da una media di 0. 3223 scende a 0. 1997 la 1ª volta, e a 0. 0916 la 2ª.

Manifesta è la diminuzione della quantità di urina dopo la 1ª iniezione, e con essa diminuiscono l' N totale e l' $P_2 O_5$.

Il Cl sembra invece aumentare, specie avuto riguardo al per mille; infatti da 5. 8 ‰ del periodo normale sale ad 8 ‰.

Fatta la 2ª iniezione, il volume giornaliero delle urine si mantiene ancora in limiti bassi: così l' Nt, il Cl e l' $P_2 O_5$.

Quanto al bilancio di N, troviamo che l'animale da uno stato di *deficit*, appena apprezzabile, passa ad un *plus* di 0. 3204 = 2. 0025 di albumina, dopo la 1ª iniezione, e ad una ritenzione ancora maggiore di 0. 4023 di N = 2. 5143 di albumina, dopo la 2ª iniezione.

Volendo trovare qualche spiegazione dei fatti registrati c'imbattiamo nelle stesse dificoltà notate per la tossina difterica.

1. Qui, dopo la 1ª iniezione, l' aumento di peso può farsi dipendere dal perchè le feci e specialmente le urine sono diminuite. Essendo poi molto diminuito l' N fecale, e quasi invariato l' N alimentare, l' N assorbito viene sempre a superare l' N urinario, per cui si nota la ritenzione nel bilancio dell' albumina.

2. La diminuzione del peso, dopo la 2ª iniezione, fatta con dose doppia di veleno, tiene in parte alla diminuita presa di cibo, ma non si spiega colla diminuzione degli esiti.

È però degno di nota, che, pur essendovi anoressia ed ipoazoturia, l'N assorbito riesce ancora maggiore per le basse cifre dell'N fecale e dell'N urinario, e però si ha ancora ritenzione di N, malgrado che il peso cada.

Ci troviamo, così, di nuovo di fronte all'apparente paradosso della prima serie di ricerche sulla tossina difterica, che cioè l'animale perde in peso, mentre fissa dell'albumina.

Vediamo, se lo stesso accada, introducendo una dose maggiore di tossina tifica.

ESPERIMENTO V. — Iniezione di cc. 3.16 = 1.6 per kg., di tossina tifica. Dopo 4 giorni iniezione di una dose doppia, cioè cc. 6.24 = 3.2 per kg.

L'animale, anche a questa forte dose di tossina tifica, resiste, pur avendo dei disturbi importanti (Tab. V e grafica V).

Anzitutto il peso del corpo diminuisce dopo la 1ª iniezione ed anche più evidentemente dopo la 2ª; negli ultimi 4 giorni tende poi a risalire al livello normale.

L'animale ha rifiutato il cibo solo la 2ª volta.

Ciò che risalta assai è il modo come si comporta il volume delle urine. Le due iniezioni hanno un effetto precisamente opposto sulla diuresi, la prima elevandola quasi del doppio, la seconda abbassandola quasi di un terzo.

La quantità delle feci fresche aumenta un poco dopo la 1ª iniezione, diminuisce quasi la metà dopo la 2ª.

Nel 1º periodo dell'esperimento, accanto all'aumento del volume dell'urina, trovasi aumento dell'Nt, del Cl e dell'$P_2O_5$, ma sopratutto del cloro; il contrario si ha nel secondo periodo.

La stessa antitesi nei risultati notasi riguardo al bilancio di N. Infatti, dopo la 1ª iniezione, si ha un *deficit* di 0.0543 di N = 0.3393 di albumina, *deficit* appena apprezzabile, preso assolutamente, ma ben rilevante, se si rapporti collo stato vantaggioso di *plus* del periodo normale. A questo *deficit* tien dietro una ritenzione di 0.4690 di N = 2.93125 di albumina nel 2º periodo. Questa ritenzione aumenta negli ultimi 4 giorni dell'esperimento.

Cerchiamo ora di spiegare i rapporti dei diversi elementi del ricambio coi risultati avuti.

La diminuzione del peso notata dopo la 1ª iniezione può ben dipendere dall'aumento degli escreti; per questa stessa ragione si ha una perdita di N.

Dopo la 2ª iniezione, invece, il peso diminuisce per l'identico meccanismo spiegato negli esperimenti anteriori.

Lo stesso dicasi della ritenzione d'N.

Come si vede, questo 2º periodo tossico è analogo al 2º dell'esperimento precedente, sia per la diminuzione del peso, che per l'anoressia e il *plus* del bilancio azotato: qui però è meglio marcata la diminuzione degli escreti.

*
* *

In generale, dunque, anche nell'intossicazione ripetuta, non mortale, per tossina tifica, si avvera quanto s'è notato nella prima serie di queste ricerche per la tossina difterica, che cioè l'animale perde del peso del corpo, rifiuta parte del cibo, presenta una minor secrezione dei principi urinari e delle feci, e infine ha un bilancio sempre attivo di albumina.

Tuttavia noi ci troviamo di dover spiegare il risultato del 1º periodo tossico dell'esperimento testè esaminato, che è della più alta importanza. In esso si ha un vero consumo patologico di albumina: l'animale mangia tutta la razione, come nei giorni normali, ma perde del proprio peso e perde N a spese dei propri tessuti. Ma come va, che, subito dopo una nuova iniezione, il ricambio azotato è totalmente invertito?

È molto difficile risolvere la questione. Anzitutto mancano altre ricerche in

proposito, per giudicare se il caso notato si possa avverare altre volte per studiarne le condizioni, o se pure non si abbia a fare con un fatto accidentale. La soluzione, quindi, di questa apparente antitesi dei risultati avuti, è riposta negli esperimenti a venire. Per ora non è possibile, che avanzare un'ipotesi, e mettere il bilancio azotato in rapporto colla dose maggiore di tossina tifica adoperata, la quale nell'esperimento V è la prima volta di cc. 1.6 per kg., mentre nell'esperimento precedente è di 0.1 e di 0.2 per kg. Probabilmente la dose maggiore della tossina avrà influito a determinare un consumo dell'albumina dei tessuti; la 2ª volta però, raddoppiata ancora la dose della tossina, questa non è stata risentita con maggiore e proporzionale intensità dall'organismo, il quale invece vi ha reagito colle stesse modificazioni del ricambio, presentate per le dosi inferiori nell'esperimento precedente, come se si fosse già *assuefatto* all'azione deleteria del veleno batterico.

Con altre parole, una dose forte di tossina, tossica, ma non mortale, provocherebbe sì un consumo di albumina, ma apporterebbe all'organismo tali mutamenti nei sensibili e delicati congegni, che presiedono al ricambio azotato, che una nuova e maggiore dose di veleno non è più risentita, che come una dose inferiore, la quale tende a risparmiare l'albumina del corpo.

Questa resistenza che l'organismo, già attossicato, presenta ad una dose, anche maggiore, di tossina, risulta chiara anche dall'esperimento di MARKL su di una gatta. Egli inietta la prima volta cc. 0.4 di tossina pestifera e produce *deficit* di N, inietta la seconda volta 1 cc. e il *deficit* è diminuito tanto, che si confonde coll'equilibrio, inietta ancora 10 cc., e si ha pure equilibrio di N. L'organismo mostra, quindi, di non reagire più ad una dose di veleno così alta per la via sottocutanea; il *deficit* ricompare solo, quando è iniettata una dose, anche minore, nel peritoneo.

Così è che si cade nello studio del ricambio di un organismo, nel quale con dosi ripetute di tossina, si crea uno stato nuovo, uno stato di refrattarietà alle infezioni, ciò che CHARRIN, con frase caratteristica, chiama *il tipo nutritivo della immunità* (36).

Ma in questo campo non debbono entrare le presenti ricerche.

I molti dubbi e i vuoti che in esse risaltano, saranno, spero, risolti e colmati dalle ulteriori indagini, le quali, sopratutto, chiariranno un punto assai importante, se, cioè, vi sia differenza di azione dei veleni batterici sul ricambio materiale, specie albuminoideo, e se la differenza si debba limitare all'azione di dosi differenti e di queste su animali di classi differenti.

Le mie grazie più vive al Direttore dell'Istituto, l'illustre prof. CARDARELLI, e al prof. ZAGARI per i mezzi e i consigli, di cui e l'uno e l'altro mi sono stati larghi.

Napoli, ottobre 1898.

*NB.* La bibliografia e le tabelle appartenenti a questo lavoro saranno pubblicate nel prossimo numero.



Tip. Nazionale di G. Bertero. L. TRIMANI, *segr. resp.*

Anno VII. Roma, 1° febbraio 1900 Vol. VII-M. (fasc. 2).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

## SOMMARIO.



## I.

Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. Guido Baccelli

# L'albuminuria nel diabete ed il diabete renale

RICERCHE CLINICHE E SPERIMENTALI

del Prof. Dott. Ferruccio Schupfer
Aiuto di Clinica e Docente di Patologia medica dimostrativa.

*(Continuazione e fine, vedi fascicolo 1).*

### II. — Rapporti fra diabete arteriosclerotico ed albuminuria.

L'arteriosclerosi non è la conseguenza del diabete; ma spesso la causa del diabete e dell'arteriosclerosi è la stessa; ed in molti casi questa può divenire la causa di quello, sia per la lesione delle arterie pancreatiche, sia secondo alcuni, per le malattie epatiche (cirrosi, fegato da stasi), che essa può produrre. Anche gli accessi apoplettiformi che si hanno spesso in questi infermi possono produrre la glicosuria.

L'arteriosclerosi, anche se non esistono segni molto manifesti di disturbo di circolo, può molte volte rilevarsi, sia dall'esame delle arterie periferiche, sia per la stasi epatica, che è così frequente nei diabetici. Sulla sua frequenza non tutti sono d'accordo; il Grube la trova nel 37 °/₀ dei casi, il Noorden nel 45,2 °/₀, il Külz invece solo nel 5 °/₀ e ritiene che molte volte si sia confuso il polso duro della nefrite coll'arteriosclerosi. Generalmente questo diabete non è grave; si tratta per lo più di vecchi, in cui, sia per la gotta, sia per l'arteriosclerosi, è

facile che si presenti l'albuminuria e la nefrite. Col progredire dei disturbi di circolo, della nefrite, o del marasma può scomparire il diabete, ed allora la scena è dominata dai fenomeni cerebrali, cardiaci o renali.

Naturalmente questa forma di diabete molto spesso rientra in quella del diabete pancreatico, gottoso, epatico, ecc.; alcune volte però assume una fisonomia speciale, e perciò anche noi la trattiamo in un capitolo a se. L'albuminuria, che qui può interessarci, è quella che dipende, o dalla stasi renale, o da una vera nefrite, o dall'associazione dei due processi, come nel caso del MARAGLIANO.

Noi ne riportiamo un caso personale:

CASO II. — C. Settimio, d'anni 65, arteriosclerotico. Da due anni debolezza generale e torpore intellettuale.

L'analisi dell'orina rivelò circa il 3 % di zuccaro, ed il 0.5 — 0.75 ‰ di albumina. Non si aveva poliuria; nel sedimento scarsi cilindri ialini e granulosi. Cuore ipertrofico, accentuazione del 2° tono aortico. Fegato piuttosto grande e duro. Circa un anno e mezzo fa insulto apoplettiforme, ed emiparesi sinistra, che scomparve dopo qualche tempo.

Da allora la glicosuria e la albuminuria non scomparvero più, e si mantennero presso a poco nei limiti sopra indicati; solo ogni tanto si avevano delle oscillazioni nella quantità dello zucchero eliminato; ma non si potè mai dimostrare un rapporto certo fra quantità di zuccaro e quantità di albumina

Nel luglio 1899 morte per uremia; negli ultimi tempi lo zuccaro era scomparso.

L'autopsia non fu permessa.

Pare adunque che, in questa forma di diabete, la nefrite non abbia sempre un'influenza speciale sull'andamento della glicosuria. Essa può far scomparire la glicosuria quando l'individuo diviene cachettico; ma se ciò non accade, lo zuccaro può molto tempo rimanere nell'orina in quantità presso a poco costante.

Nel caso del MARAGLIANO, in cui alla sezione si riscontrò endoarterite cronica con ectasia dell'aorta, dilatazione del cuore, reni da stasi, con focolari di sclerosi renale, fegato noce moscata e cistite, la glicosuria perdurò anche quando l'albuminuria aumentò in causa della stasi; nè il MARAGLIANO parla di un rapporto netto fra i due fenomeni.

Anche nei casi XLIII e LXV del NAUNYN non si nota un particolare andamento di questo diabete; si dimostra solo come esso possa scomparire anche qualche anno prima della morte, qualora sopravvenga una nefrite: il che è naturale, qualora si pensi come spesse volte ad esso si trovi associata la gotta.

La comparsa della nefrite aggrava la prognosi del diabete arteriosclerotico ed obbliga ad escludere dal vitto quei principî che possono aumentare o far maggiormente estendere l'alterazione renale.

## III. — RAPPORTI FRA DIABETE GOTTOSO ED ALBUMINURIA.

Il MURRAY FORBES fin dal 1786 aveva detto che gotta, diabete, calcoli renali, calcoli epatici ed ittero si possono avere nello stesso soggetto; ed il LATHAM nel 1886 asserì che un diabete transitorio può apparire come precursore di un attacco di gotta. Gli studi più recenti, specialmente quelli fatti dagli Inglesi, posero in

chiaro che realmente la gotta può precedere, accompagnare, o seguire il diabete, e che vi sono anche casi, in cui le due malattie si alternano fra loro (*diabetes alternans*).

Il Worms su 28 diabetici ne trova 5 (17.8 %) affetti da gotta, 3 (10.7 %) da renella, e 5 (17.8 %) da artritismo, in tutto il 46.3 %. Il Grube su 177 diabetici trova in 16 (9 %) la gotta, ed in altri 23 (13 %) eredità gottosa.

Il Noorden nel 3.7 % dei suoi diabetici trova l'artrite urica, e nel 4.8 % concrezioni renali uriche.

Solo dalla statistica recentissima del Külz è posta un po' in dubbio la frequenza dell'associazione della gotta col diabete. Infatti quest'autore su 692 casi osservò solo in 28 (4 %) la gotta, ed in 53 (7.7 %) l'eredità gottosa.

Il Rumpf, che si occupò della pubblicazione di queste osservazioni del Külz, crede che la differenza cogli altri autori dipenda dal diverso materiale di studio, ed affaccia l'ipotesi che, molte volte, il nesso fra le due malattie sia più apparente che reale, potendosi talora trattare di diabete ignorato, il quale, come per altre malattie, così in seguito ad un attacco di gotta può peggiorare, e solo allora venire diagnosticato.

Se però si fa uno studio minuto dei 692 casi del Külz si vede come egli ammetta la gotta solo in quelli, in cui si ebbero sintomi gottosi tipici. Ma se si considera che oltre a questi vi sono 104 casi (15 %), in cui si parla di reumatismo articolare generalmente cronico, 14 (2.02 %) in cui è notata la presenza di calcoli renali, e 14 (2.02 %) che soffrivano di coliche epatiche, si vede subito come la proporzione degli individui gottosi debba essere molto superiore al 4 %.

Nel diabete gottoso noi troviamo certe manifestazioni ereditarie od acquisite, denotanti l'influenza di ciò che i Francesi dicono *artritismo*, tanto sulle articolazioni quanto sulla pelle. La polidipsia, la polifagia, pur esistendo in grado più o meno notevole, restano tuttavia in limiti discreti. La poliuria non sorpassa i 6 litri e rimane generalmente molto al disotto di questa cifra. Quanto alla quantità dello zuccaro, essa non raggiunge mai $^1/_{10}$ di quello che si ha del diabete magro.

Nel diabete artritico si ha buon colore della cute e stato fiorente (meno nel periodo terminale); invece nel diabete pancreatico i malati sono emaciati, estenuati, profondamente cachettici già pochi mesi dopo l'inizio della malattia.

Nel primo l'inizio è lento, insensibile, tanto che è difficile indicare il momento della sua origine; nel secondo l'inizio è subitaneo, quasi apoplettiforme, ed i malati posson talora indicare il giorno e l'ora in cui comparvero i fenomeni diabetici. Nel diabete gottoso sogliono precedere cefalee, epistassi, emorroidi, nevralgie ed altre manifestazioni artritiche; ma lo stato generale è buono: sono individui attivi, di molto vigore mentale, spesso muscolosi, gran mangiatori e frequentemente alcoolisti, nei quali la glicosuria, per lo più, si scopre casualmente, oppure ci viene rilevata dalla loro stanchezza e fatica precoce.

Generalmente adunque si tratta di casi leggeri di diabete, in cui si emette meno zuccaro di quello introdotto, in cui la glicosuria scompare con una dieta priva di idrati di C, ed in cui è compatibile un discreto benessere ed una lunga

vita. Alle volte però si ha un diabete grave; ed infatti tra i 24 diabetici gottosi, ricordati dal KÜLZ, ne troviamo 6, in cui, anche con una dieta molto ristretta, la glicosuria non cessò, 1 che presentò ora la forma grave ora quella leggera, 2 che fecero passaggio dalla forma grave a quella leggera, 1 che da leggero divenne grave, ed 1 che ebbe un carattere progressivo. In generale meno favorevoli sembrano quei casi, nei quali prima compare il diabete e solo più tardi le manifestazioni gottose.

Frequente è l'arteriosclerosi con disturbi di circolo, l'asma cardiaco, l'*angina pectoris* e le malattie epatiche (fegato da stasi e cirrosi epatica). Frequentissima l'albuminuria; la quale, in molti casi, dipende da veri processi nefritici.

Ora, quale influenza ha questa albuminuria sulla manifestazione glicosurica della gotta?

Naturalmente noi non prenderemo qui in considerazione le albuminurie dipendenti da ematurie renali in conseguenza di renella o di altre rare complicazioni; nè quelle determinate da cistite, pielite, ecc.; nè potremo far uso di ricerche sperimentali, essendo esse ancora troppo incerte per quel che riguarda la gotta. Dovremo servirci esclusivamente dei casi clinici, sei dei quali furono da noi osservati per un tempo piuttosto lungo.

CASO III. — P. P. Francesca, di 56 anni, vedova, senza prole. Il marito era diabetico e morì in coma. Essa stette bene fino a quattro anni or sono (aprile 1895), quando incominciò a notare una debolezza generale, affanno, talora dispnea, accessi di asma notturno. In quel tempo aveva forti e frequenti emorragie emorroidali. Fu curata con preparati di ferro ed abbondante dieta prevalentemente carnea; ma senza risultato: anzi siccome si notavano frequentissimi flussi emorroidari, ed uno stato molto marcato di anemia, decise di sottoporsi all'estirpazione delle emorroidi, operazione che fu praticata nel maggio 1896. Da allora lo stato generale andò molto migliorando; ed essa, che già prima era molto pingue, ritornò ad ingrassare in modo notevole. Questo accumulo rapido di grasso era però associato ad una tinta un po' anemica della cute, a stipsi ostinata, a profonda prostrazione, tanto che un sanitario decise di esaminare di nuovo le orine e vi rinvenne una quantità veramente grande di albumina (a detta dell'inferma l'8-15 °/₀₀).

Fu allora sottoposta alla dieta prevalentemente lattea, all'uso dello ioduro di potassio, e fu inviata all'aria di mare. Con questa cura migliorò tanto che, mentre prima era costretta a passare inerte le intere giornate, potè invece accudire alle sue faccende domestiche ed uscire qualche volta di casa. Però ogni tanto, specie di notte, veniva assalita da forte affanno, con senso di dolore allo scrobicolo del cuore, e spesso aveva pesantezza e dolore all'epigastrico, stipsi ostinata, senso di enorme prostrazione ed una smania indescrivibile specie di notte, che le toglieva il sonno.

Sottoposta ad una dieta, composta di latte, farinacei, uova, verdura e poca carne, migliorò di nuovo, e dal dicembre 1896 al febbraio 1897 aumentò ancora 8 kg. di peso. Appena però accudiva a qualche fatica un po' gravosa, o si esponeva al freddo, si ripresentava subito quel senso di malessere e di prostrazione, e quella smania indescrivibile da noi sopra accennata, la quale talora si cambiava in veri accessi di asma notturno.

L'albumina nell'orina fu sempre abbondante; però qualche giorno ed in alcune orinate essa faceva completamente difetto. L'orina giallo-paglierina-verdastra,

veniva emessa nella quantità di circa 2 litri al giorno, e lasciava sempre un discreto deposito di acido urico e di numerosi cilindri ialini carichi di urati.

Verso la metà dell'aprile 1897, essendosi presentata una insolita sete, l'esame dell'orina ci diede i seguenti risultati:

| Orina a digiuno. | Orina 3 ore dopo mangiato. |
|---|---|
| Colorito giallo paglia. | Colorito giallo paglia. |
| Reazione acida. | Reazione acida. |
| Albumina 1.5 ‰. | Albumina 2 ‰. |
| Urea 9.5 ‰. | Urea 9.5 ‰. |
| Zuccaro 9 %. | Zuccaro 9 %. |

La quantità nelle 24 ore fu di cmc. 2000 con una densità di 1040. La eliminazione dello zuccaro raggiunse i gm. 80 *pro die*, quella dell'albumina i gm. 3.50. Nel sedimento si trovarono abbondanti cristalli di acido urico e cilindri ialini in discreto numero carichi di urati.

All'esame obbiettivo, oltre ad una tinta roseo-anemica ed una grande pinguedine, non si avvertiva di notevole altro che un lieve soffio sistolico alla punta del cuore, soffio però che in alcune giornate quasi scompariva. I toni polmonare ed aortico erano un po' rinforzati; ma di uguale intensità. Stipsi sempre molto ostinata.

Riportiamo qui sotto l'ulteriore andamento della malattia.

18 maggio. Persiste il benessere, solo ogni tanto avverte un po' di oppressione alla regione cardiaca.

Dall'inizio della cura fino ad ora ha preso gm. 120 di ioduro potassico. Il vitto consiste in 2 litri di latte, minestre leggere in brodo, burro, pesce e verdura.

21 maggio. Orina delle 24 ore cmc. 2000, colorito giallo-verdastro; reazione acida. Zuccaro totale gm. 150; albumina totale gr. 1.80.

| Orina della notte. | Orina del giorno. |
|---|---|
| Densità 1035. | Densità 1037. |
| Albumina 0.60 ‰. | Albumina 1 ‰. |
| Zuccaro 7.5 %. | Zuccaro 7.5 %. |
| Urea 5.420 ‰. | Urea 7 ‰. |
| Assenza di acetone. | Assenza di acetone. |

7 giugno 1897. Ieri sera e nella notte provò agitazione generale, smania, oppressione all'epigastrio, insonnia; inoltre nei giorni precedenti ebbe qualche attacco di dolore alle articolazioni metatarsofalangee, che ancora si presentano tumefatte; la defecazione regolare. L'inferma ha sospeso da 2 giorni la cura dello ioduro di potassio, che continuava da più mesi. Si prescrive una cura di sali di Carlsbad.

Esame dell'orina del 7 giugno:

| Orina del giorno. | Orina nella notte. |
|---|---|
| Quantità 1000 cmc. | Quantità 800 cmc. |
| Densità 1021. | Densità 1026. |
| Colorito giallo chiaro. | Colorito giallo chiaro. |
| Reazione acida. | Reazione acida. |
| Albumina 1 ‰. | Albumina 3/4 ‰. |
| Zuccaro 3.5 %. | Zuccaro 4.5 %. |
| Assenza di acetone. | Assenza di acetone. |
| Urea 7.6 ‰. | Urea 11.5 ‰. |

Nelle 24 ore zuccaro gm. 71; albumina gm. 1.60.

15 giugno. Ha passato una notte agitata, ed in preda a grande ambascia. Oggi si presentò una discreta diarrea. Si modera la cura di sali di Carlsbad, e si prescrive dell'acqua di calce.

18 giugno. I disturbi sono cessati; l'inferma però continua ad ingrassare, ed è molto preoccupata di questa sua pinguedine.

Esame dell'orina. Quantità cmc. 1750. Reazione acida. Zuccaro totale gm. 35, albumina totale gm. 1. 31.

| Orina del giorno. | Orina della notte. |
|---|---|
| Densità 1013. | Densità 1016. |
| Colorito giallo chiaro. | Colorito giallo. |
| Albumina $^3/_4$ °/₀₀. | Albumina $^3/_4$ °/₀₀. |
| Urea 9 °/₀₀. | Urea 12. 79 °/₀₀. |
| Zuccaro 1. 5 °/₀. | Zuccaro 2. 5 °/₀. |
| Assenza di acetone. | Assenza di acetone. |

Nel sedimento si rinvengono pochi cilindri ialini, contenenti scarse cellule bianche del sangue.

Il 2 novembre 1898, continuando nella stessa dieta, lo zuccaro era scomparso e l'albumina si era ridotta a piccole quantità; però il reperto del sedimento era sempre lo stesso.

7 luglio 1899. L'inferma gode di perfetto benessere, ebbe per qualche giorno dolori all'articolazione del ginocchio sinistro, che però ora sono scomparsi. Qualche volta renella nell'orina.

Quantità nelle 24 ore cmc. 1250.
Densità 1018.
Colorito giallo-verdastro limpido.
Reazione acida.
Albumina tracce appena apprezzabili.
Zuccaro assente.

Nel sedimento qualche corpuscolo bianco del sangue; rarissimi cilindri ialini; qualche cristallo di acido urico.

I disturbi gastrici ed emorroidari, gli attacchi dolorifici alle articolazioni delle dita dei piedi, associati alla pinguedine dell'inferma, ci rendono edotti che qui si aveva a fare con quella forma di diabete che i francesi chiamano diabete artritico.

L'abbondanza dell'albumina, il reperto del sedimento, la mancanza di una forte poliuria, la poca ipertrofia cardiaca e la mancanza di lesioni delle arterie periferiche ci fanno escludere poter qui essersi trattato di nefrite da arteriosclerosi e ci fanno invece ammettere una nefrite gottosa, che all'ultimo era in via di guarigione.

Caso IV. — C. Francesco, da Rieti, d'anni 55, benestante. Il padre soffriva continuamente di dolori alle braccia; del resto null'altro d'interessante si ritrova dal lato ereditario.

Fino a 20 anni fa beveva moltissimo vino e passava le notti all'osteria; non fu mai forte mangiatore. Non ebbe mai sifilide. Nè da giovane ebbe altra malattia d'importanza.

Quindici anni fa soffrì di un dolore all'articolazione dell'alluce, che si presentava di tanto in tanto, durava 15-20 giorni; ma che non assunse mai un carattere accessionale. Dopo di questo, ogni febbraio ha degli attacchi di artrite alle varie articolazioni del piede, del gomito e del ginocchio che lo obbligano a letto, e talora sono accompagnati da febbre. La durata è piuttosto lunga, e 3 anni fa stette a letto dal 1° gennaio fino alla fine di giugno. Fu curato con salicilato di sodio e bagni a vapore, ed ora dice di sentirsi meglio. Da due anni ha tofi agli orecchi.

Nel settembre 1898 avvertì grande sete e debolezza generale; ma questi fenomeni durarono 15 giorni, poi scomparvero. Ai primi del maggio 1899 fu ripreso da forte sete e poliuria, tanto che durante la notte emetteva più di due litri di orina, e per questi disturbi ricorse a noi.

In questi ultimi tempi ebbe anche debolezza della vista, tanto che non distingueva più bene le persone; ora però sta meglio. Il suo nutrimento consisteva in caffè senza zucchero e grissini al mattino; brodo con fave, manzo bollito con fave o spinaci, bistecca e grissini a mezzogiorno; insalata, frittata o capretto alla sera.

All'esame obbiettivo incontrammo un individuo piuttosto grasso, con ventre molto tumido, con tofi ai padiglioni degli orecchi ed artrite deformante alle piccole articolazioni delle dita delle mani e dei piedi. Qui però non esistono tofi. Cuore non ipertrofico, toni parafonici, senza accentuazione del 2° tono aortico. Nulla a carico dei polmoni. Fegato un po' grande e duro, a superficie liscia, un po' dolente alla palpazione.

Nell'orina emessa il 29 maggio si riscontrò:

Colorito giallo chiaro limpido.
Densità 1022.
Reazione acida.
Zuccaro gm. 2.5 %.
Albumina gm. 1.75 ‰.

Lasciata in riposo, depositò una leggerissima nubecola composta di discreto numero di leucociti e pochi cilindri ialini, di cui alcuni con granuli fini e grossi, altri con leucociti o con qualche cellula renale in via di degenerazione grassa, ma in cui ancora si distingueva bene il nucleo.

2 giugno. Il giorno avanti aveva orinato meno del solito ed avuto meno sete. Da tre giorni stava a dieta ordinaria.

Orina 3000 cmc.
Colorito giallo, limpido.
Densità 1017.
Reazione acida.
Zuccaro gm. 3 %.
Zuccaro totale gm. 90.
Albumina gm. 0.75 ‰.
Albumina totale gm. 2.25.

Il sedimento scarso presentava gli stessi caratteri di quello del 29 maggio; in esso si riscontravano però anche molti cristalli di acido urico.

1° luglio. La dieta consistè in minestre di verdura, latte in quantità, prosciutto, carni bianche, verdura e frutta. La sete era quasi scomparsa.

L'orina presentava:

Quantità 2000 cmc. circa.
Colorito giallo chiaro ambra.
Reazione acida.
Densità 1020.
Zuccaro gm. 1.5 %.
Zuccaro totale gm. 30.
Albumina 0.75 ‰.
Albumina totale gm. 1.50.

Il sedimento fu scarso, ed in esso si notarono cristalli di acido urico, cilindri ialini, di cui alcuni con granuli e cellule epiteliali degenerate.

2 luglio. Il giorno innanzi aveva mangiato alla mattina caffè e latte, a mezzogiorno tagliatelle in brodo, pesce, prosciutto, alici con burro e parecchi grissini. Alla sera bistecca, insalata, prosciutto e grissini. Poi latte.

Orina del mattino:

250 cmc.
Densità 1021.
Colorito giallo carico.
Reazione acida.
Zuccaro tracce.
Albumina 0.60 ‰.

La cura finora consistè nella dieta indicata e nella somministrazione ogni tre mattine del sale di Karlsbad, ed ogni giorno di circa 1 gm. di ioduro di potassio.

Si prescrive di continuare la cura e di fare dei fanghi.

La presenza dei tofi, i ripetuti attacchi di reumatismo non ci fanno porre in dubbio la presenza della gotta. L'esame dell'orina ci fa anche qui ammettere una nefrite gottosa.

Caso V. — Giulia R., d'anni 40, da Orvieto, donna di casa. Il padre è piuttosto pingue (pesa kg. 109) ed è forte bevitore. Null'altro di notevole dal lato ereditario. A 4 anni ebbe il morbillo. All'età di 20 anni ebbe il tifo, e poco dopo di questo notò tumefazione della glandola tiroide. A 25 anni prese marito, ma non rimase mai incinta. Non ebbe malattie veneree, dice di bere circa 1-1 1/2 litri di vino al giorno.

Nell'ottobre 1896, in seguito a cause reumatizzanti, si presentò febbre piuttosto elevata, e dolore gravativo alla parte anteriore del torace. La febbre ed il dolore durarono 5-6 giorni; poi il dolore si localizzò alla base del torace a sinistra fra la linea ascellare media e la posteriore, e la febbre si fece intermittente. Dopo altri 7-8 giorni guarì; però da quel tempo il dolore di quando in quando si ripresentava, ma più lieve e senza febbre, ed ora colpiva una spalla, ora un arto, ecc. Verso la metà del settembre 1897 ebbe diarrea con tenesmo, ed alla fine dello stesso mese si ripresentò il dolore alla base del torace, accompagnato da febbre che si iniziò con brivido di freddo. Dopo 7-8 giorni il dolore cessò, ma persistette per circa un mese e mezzo la diarrea e la febbre. Verso la metà del novembre cessarono i dolori intestinali e la diarrea, ed invece com-

parve un senso di tensione dolorosa e di peso nella regione vescicale, che obbligava l'inferma ad orinare sempre più spesso, perfino ogni quarto d'ora. L'orina era piuttosto chiara, ma un sanitario le disse che conteneva del pus; ed in seguito le dissero che aveva una nefrite. Il 17 novembre cominciò a migliorare, il 25 si alzò dal letto, ed a mano a mano le sue sofferenze cessarono. In tutto questo tempo l'inferma era molto dimagrita e si sentiva assai debole; poi ricuperò sempre più le forze e l'appetito, ed aumentò di nuovo di peso. Ma il 10 maggio 1898, essendosi di nuovo esposta a cause reumatizzanti, ricomparve il dolore alla base del torace sinistro, ma più modico delle altre volte. Ai primi di giugno si ebbe leggera febbre, che si iniziava nelle ore pomeridiane con leggero brivido di freddo, e tosse. Poi il dolore comparve anche nella regione simmetrica del torace destro. Le febbri durarono fino al 15-20 giugno, ma i dolori continuarono, obbligando l'inferma a camminare curva della persona, ed appoggiata ad un bastone. Nell'agosto fece dei bagni piuttosto caldi, ma il dolore persistette, e solo nel novembre migliorò alquanto.

Nel marzo 1899 si presentarono dei dolori a tipo puntorio e lacerante nelle regioni lombari e sacrali, e dei dolori nelle articolazioni dei piedi che si avevano però solo quando l'inferma prendeva la stazione eretta. Se, quando è a letto, estende completamente gli arti inferiori, compaiono vivi dolori alla radice di ambedue le coscie. Il dolore alla base del torace, che prima era più forte a sinistra, ora si fece più forte a destra. Non ha disturbi gastrici, nè disturbi a carico della minzione.

Da 2-3 mesi ogni tanto alla mattina, e qualche volta anche la sera, si presenta un po' d'affanno con tosse che esacerba i dolori toracici. La deambulazione è divenuta molto stentata, l'inferma fa passi brevi, flettendo poco il ginocchio, a causa dei dolori che avverte alla regione lombare.

All'esame obbiettivo riscontrammo una persona piuttosto magra, ma non emaciata, con ipertrofia del lobo sinistro della tiroide. Nulla a carico dei polmoni. Cuore colla punta nel 5° spazio intercostale nella linea mammillare. Accentuazione lieve del secondo tono aortico. Fegato non palpabile. Milza non grande. Regioni renali non dolenti alla pressione. Dolore alla pressione a livello delle arcate ipocondriache, specie nelle parti laterali. Non dolore, nè iperestesia, al rachide. Riflessi rotulei un po' vivaci, specie a sinistra, dove la gamba nel camminare viene alquanto trascinata. Non esiste clono del piede. Sensibilità integra. Forza muscolare press'a poco uguale dai due lati.

20 maggio. Orina:

Quantità 1035 cmc.
Densità 1016.
Colorito giallo verdastro torbido.
Zuccaro assente.
Albumina gm. 1.75 ‰.
Albumina totale gm. 1.81.

Nel sedimento numerosi leucociti e cilindri ialini, granulosi e con cellule renali degenerate. Non emazie.

Nell'orina di ieri mattina si ritrovarono tracce di zuccaro.

17 giugno. L'inferma fu sottoposta alla seguente dieta, che fu seguitata dal 20 maggio fino ad ora: latte 2 litri, 2 minestre di pastine in brodo, un panino, una bistecca di vitello, o prosciutto, o pesce, verdura cotta in quantità. Inoltre circa 1 gm. di ioduro di potassio al giorno, ed ogni 3 giorni un cucchiaino di sali di Karlsbad.

Essa dice di sentirsi meglio e di camminare più speditamente. Ha ogni giorno 2 scariche e talora 3 di feci semiliquide.

Orine della notte dal 16 al 17 giugno:

Quantità 600 cmc.
Densità 1010.
Reazione acida.
Colorito giallo chiaro limpido.
Zuccaro tracce molto evidenti.
Albumina 0.50 ‰.
Albumina totale gm. 0.30.

Lasciata in riposo, l'orina dà scarsissimo sedimento. In essa si riscontra qualche leucocito, qualche cilindro ialino e qualche cilindro con granuli sovrapposti.

18 giugno. Il dì avanti bevve pochissimo latte e mangiò vitto comune.

Orina del 17-18 giugno:

Quantità 1750.
Densità 1013.
Reazione acida.
Colorito giallo-verde un po' torbido.
Zuccaro tracce minori di ieri.
Albumina 0.5 ‰.
Albumina totale gm. 0.875.

16 luglio. I dolori sono ricomparsi. Finora rimase alla dieta sopra indicata. Ieri prese una minestrina di pasta, del latte, un uovo, un po' di verdura e del pane. Stamane caffè e latte.

L'orina delle 24 ore oscilla fra 2000-2200 cmc.

Orina del mattino del 16 luglio:

Quantità 600 cmc.
Densità 1014.
Colorito giallo verdastro.
Reazione acida.
Zuccaro traccie minime.
Albumina 0.50 ‰.
Albumina totale gm. 0.30.

Il sedimento scarso e fioccoso consta di numerosi cilindri ialini lunghi e sottili, di cui molti contengono granuli, qualcuno più grosso è granuloso, qualcuno contiene epitelî renali degenerati, o leucociti. Epitelî vescicali e vaginali, scarsi leucociti.

A mezzogiorno mangiò minestra di pasta, carne, verdura, pane e frutta. Alle 5.30 pomeridiane emise:

600 cmc. di orina.
Densità 1019.
Colorito giallo verdastro un po' torbido.
Reazione acida.
Zuccaro 0.30 %.
Albumina gm. 0.75 ‰.
Albumina totale gm. 0.45.

Il sedimento è sempre lo stesso.

CASO VI. — Diabete consecutivo alla gotta.

Carlo S. di 63 anni ben portante. A 40 anni ebbe il primo attacco di gotta; e da allora gli attacchi si succedettero ad intervalli diversi, aumentando però sempre di intensità fino a 60 anni. Durante questo tempo l'orina replicatamente osservata, tanto durante gli attacchi, quanto nell'intervallo dei medesimi, presentò sempre un peso specifico elevato, molti urati, mai zuccaro. A 60 anni nell' inverno, durante la convalescenza di un attacco di gotta insolitamente grave e prolungato, apparve lo zuccaro nell'orina, e da allora non scomparve più; però da quel tempo cessarono gli attacchi ed i sintomi gottosi. Lo zuccaro continuò per anni 2 $^1/_2$, poi scomparve, e senza che fosse cambiato il genere di vita, o la dieta, fu sostituito dall'albumina.

CASO VII. — Gotta associata al diabete.

Giovanni A. di 65 anni. Durante gli ultimi 10 anni ebbe ripetuti attacchi di gotta e di reumatismo. Nell'intervallo degli attacchi si trovò sempre zuccaro nell'orina, il quale però scompariva durante l'attacco gottoso. In quel tempo vi era albuminuria, che non continuò mai a lungo. Da circa 8 mesi lo zuccaro è scomparso, ed in sua vece si nota albumina e cilindri. Dapprima l'infermo aveva una tensione arteriosa gradatamente crescente, con progressiva ipertrofia cardiaca; ma da un anno la tensione arteriosa è diminuita, il cuore si è dilatato, e conseguentemente la forza cardiaca è diminuita. In altri termini ora si hanno i fenomeni della malattia cronica del Bright.

CASO VIII. — Diabete che precede la gotta.

Francesco L. di 52 anni. Stette sempre bene fino a due anni or sono, quando, dopo preoccupazioni di affari, notò poliuria, e nell'orina fu trovato molto zuccaro. Con una dieta rigorosa e con un viaggio in Europa di un anno le sue condizioni generali migliorarono, lo zuccaro diminuì e ad intervalli scomparve. Però, esso andò poscia aumentando fino al febbraio 1886, quando cioè, l'infermo fu assalito da un attacco di gotta, in seguito al quale lo zuccaro si fece più scarso, e nell'aprile scomparve per esser però sostituito da albumina e cilindri. Ora l'orina è abbondante con tracce di albumina, peso specifico basso, e senza zuccaro. I piedi e le gambe son edematosi. Si ha l'aspetto del morbo di Bright avanzato.

Nel terzo caso venivano nei primi tempi eliminati in abbondante quantità tanto l'albumina quanto lo zuccaro, ma con una tendenza di ambedue queste sostanze a diminuire; negli ultimi tempi il glucosio scomparve, persistendo però l'albumina, sebbene in scarsa quantità. Poi anche questa si ridusse a minime tracce, ed alla fine quasi scomparve. L'albuminuria e la glicosuria procedettero quindi parallelamente l'una all'altra.

Nel quarto caso, diminuendo la polidipsia e la poliuria, diminuì in modo notevole l'albuminuria, mentre la glicosuria aumentò un poco; in seguito però, dopo un periodo di dieta ristretta, la glicosuria si ridusse in modo notevole, e nelle ore mattutine quasi scomparve, sebbene il malato ingerisse discreta quantità di idrati di carbonio; l'albuminuria anch'essa diminuì un poco.

Nel quinto caso con una cura adatta l'albuminuria diminuì in modo considerevole, mentre si continuarono ad avere nell'orina delle quantità piccolissime di zuccaro, le quali aumentavano un po' dopo un pasto abbastanza ricco di idrati di carbonio, nel qual caso però anche l'albumina cresceva un poco.

Nel sesto caso lo zuccaro andò diminuendo, ed a poco a poco fu sostituito dall'albumina.

Nel settimo caso si aveva contemporaneamente glicosuria ed albuminuria, ma alla fine la prima scomparve, la seconda rimase.

Nell'ottavo caso si aveva glicosuria, che talora scompariva; poi l'orina non contenne più glucosio, ma tracce di albumina.

Le albuminurie che si ebbero in questi nostri casi non si devono confondere con quelle, che molto frequentemente si osservano nel decorso del diabete magro, in cui il Naunyn sostiene che si possono avere albuminurie anche molto forti senza che alla sezione si riscontrino alterazioni diverse da quelle del rene diabetico genuino.

Infatti dall'esame dei casi, che egli riporta, si vede che in essi l'albuminuria non oltrepassò i gr. 0.75 °/₀₀, e nel sedimento non si riscontrarono mai gli elementi di una nefrite cronica come nei casi nostri.

Nel diabete gottoso, adunque, la glicosuria e l'albuminuria possono crescere e diminuire di pari passo, oppure possono alternarsi tra loro, oppure alla diminuzione dell'una corrispondere un aumento dell'altra, e viceversa; ma è pur certo che tutto ciò dipende in massima parte dalla cachessia nefritica e dalla dieta cui tali malati vengono sottoposti (dieta antinefritica, antidiabetica, antigottosa, ecc.), e che gravissime albuminurie sono compatibili con forti glicosurie (caso II), mentre altre volte leggere albuminurie si hanno quando scompare lo zuccaro dall'orina. Non esiste quindi alcuna correlazione certa fra i due fenomeni. Ambedue sono la conseguenza della stessa malattia, e quindi ambedue possono divenire più gravi o più leggieri indipendentemente l'uno dall'altro. Certo è che (casi V, VI e VII) talora il diabete sembra guarire col sopraggiungere di una nefrite cronica, poichè aumenta il limite di assimilazione per gli idrati di C. Ma ciò spesso è la conseguenza dello stato di cachessia, cui in tal caso soggiacciono gli infermi, poichè si deve tener presente che il diabete gottoso è quasi sempre leggero, e che quindi per cause, anche lievi, se ne può provocare la scomparsa. Non si può quindi parlare del passaggio del diabete in nefrite cronica, poichè, in questi casi, la nefrite si sviluppa in seguito alla gotta, e la glicosuria scompare analogamente a quanto accade in altre malattie complicanti.

Il Branthomme sostiene invece, che esiste una relazione tra albuminuria e glicosuria nel senso che l'una diminuisce quando l'altra aumenta e viceversa. Però il Branthomme nel suo caso paragona i risultati dell'analisi delle orine, ottenuti quando l' infermo era sottoposto a regime severo antidiabetico, con quelli che ebbe durante la dieta lattea, o durante la somministrazione dei tabloidi di tiroide e della morfina. Quanto sia errato questo modo di procedere appare evidente di per sè. Ma del resto anche se si riguardano le cifre stesse, che egli ci dà, si resta meravigliati nel vedere come da esse non appaia affatto questo rapporto vicendevole che egli sostiene. Da esse infatti risulta che in due giorni si ebbe un forte aumento dell'albuminuria corrispondente ad una diminuzione della glicosuria, in tutte le altre determinazioni questo rapporto non esi-

stette; anzi alla fine, tanto l'albuminuria quanto la glicosuria tendevano a scomparire, quest'ultima con maggior celerità della prima, precisamente come ci fu dato di osservare in tutti i nostri casi di diabete artritico o gottoso, alla quale categoria appartiene anche questo del BRANTHOMME.

Noi non femmo ricerche sul contenuto di glucosio nel sangue, per le ragioni esposte più sopra, e perchè anche se avessimo trovato che, in questi infermi, al momento in cui scompariva la glicosuria, il sangue era ancora iperglicemico, nulla avremmo potuto concludere, risultando dalle ricerche del NAUNYN che, anche nel diabete ordinario, quando con una dieta adatta si fa scomparire la glicosuria, il sangue può ancora contenere il 0.13-0.17, ed anche il 0.19 °/₀ di zuccaro. Solo se le cifre fossero state superiori a queste, il risultato sarebbe stato probativo; ma, trattandosi di forme leggere di glicosuria, ciò era poco probabile.

Una cosa, su cui insistiamo, è la maggior gravità dell'albuminuria, che si ebbe in questi casi di diabete gottoso per rispetto alle altre forme di diabete. Infatti su 8 casi, da noi riportati, 6 riguardano la gotta. Per togliere il dubbio che la cosa fosse semplicemente fortuita femmo uno studio accurato dei 680 casi, in cui il KÜLZ ricercò l'albuminuria. Il risultato si può così riassumere:

| | | |
|---|---|---|
| Assenza di albumina. . . . . . . . . . . . . . | casi | 9 |
| Assenza alternata con tracce minime . . . . . . | » | 16 |
| Tracce minime . . . . . . . . . . . . . . . . | » | 53 |
| Assenza alternata con tracce . . . . . . . . . | » | 94 |
| Tracce . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | » | 226 |
| Tracce minime alternate con tracce . . . . . . . | » | 74 |
| Assenza alternata con quantità discreta . . . . . | » | 20 |
| Tracce minime alternate con quantità discrete . . . | » | 22 |
| Tracce alternate con quantità discrete . . . . . . | » | 101 |
| Quantità discrete o forti . . . . . . . . . . . | » | 65 |

Naturalmente i casi, in cui l'albumina fu rilevata in quantità minime, ed in cui non esistevano i segni di una nefrite cronicissima, non devono essere da noi considerati.

Rimangono 208 casi, in cui si riscontrarono quantità molto variabili, ma sempre apprezzabili, di albumina. Però in un numero veramente notevole di questi l'albuminuria fu ricercata solamente poco tempo prima della morte, oppure fu leggera o transitoria, oppure nel sedimento non si rinvennero elementi renali. Escludendo questi, ne rimangono 77 in cui l'albuminuria fu discreta o forte; ma anche di questi, in alcuni essa era dovuta a disturbi cardiaci, in altri a cistite, in altri infine si trattava di albuminurie leggere, nelle quali non si poteva certo pensare ad una alterazione cronica dei reni.

Solo in 67 si ebbe albuminuria forte od indizi di vera nefrite. E questi appartengono: 34 alle forme leggere di diabete, ossia a quelle in cui con dieta ristretta scompariva la glicosuria; 23 alle forme gravi di diabete, e 10 alle forme miste od a quelle con carattere progressivo. Dei 67 casi, la gotta si trova in 13, e in 9 si ha eredità gottosa, in 4 calcolosi epatica, in 3 litiasi renale, in 4 reu-

matismo articolare cronico recidivante, forse gottoso. Se si pensa che il Külz ammette la gotta solo in 28 dei suoi 692 casi, e che di questi in 13 si ebbe albuminuria forte o nefrite, si comprenderà di leggieri come ben si possa ritenere, che l'aver noi riscontrata la gotta in quasi tutti i nostri diabetici con albuminuria forte non è una circostanza fortuita.

Se poi riguardiamo la frequenza della diatesi urica nelle varie forme di diabete associato ad albuminuria, noi vediamo che i 67 casi suddetti si ripartiscono così:

*A*) Forme leggere di diabete con forte albuminuria: 34 casi, di cui in 5 si trova la gotta, in 3 l'eredità gottosa, in 1 la calcolosi epatica, in 1 il reumatismo cronico;

*B*) Forme gravi di diabete con forte albuminuria: 23 casi, di cui in 5 si ha la gotta, in 4 l'eredità gottosa, in 2 la calcolosi epatica, in 2 la calcolosi renale, in 2 il reumatismo cronico;

*C*) Forme miste di diabete o forme di passaggio con forte albuminuria: 10 casi, di cui in 3 si ha la gotta, in 1 la calcolosi epatica, in 1 la calcolosi renale, in 1 il reumatismo cronico.

Siccome dei 28 casi di diabete associato alla gotta riportati dal Külz, 16 appartengono alle forme leggere di diabete, 7 alle gravi e 5 alle miste od alle progressive, così si può dire che l'albuminuria piuttosto forte, se è frequente nel diabete gottoso leggero, non manca quasi mai quando la gotta si trova associata od ha provocato una forma grave di diabete.

Per quel che riguarda poi l'influenza che questa forte albuminuria esercita sull'andamento della glicosuria, i casi del Külz confermano quanto noi già dicemmo più sopra.

Infatti, dei suoi 13 casi, in 3 l'osservazione fu troppo breve per venire a conclusioni certe, in 2 la glicosuria e l'albuminuria oscillarono variamente, in 4 all'aumento dell'albuminuria corrispose una diminuzione della glicosuria ed un aumento del potere di assimilazione per gli idrati di C., in 1 aumentarono insieme glicosuria ed albuminuria, in 3 l'albuminuria fu press'a poco costante, mentre invece la glicosuria aumentò.

Il Külz osservò che in alcuni dei suoi 692 casi di diabete, colla comparsa di sintomi renali di grado discreto, la glicosuria diminuiva tanto che il diabete quasi cessava, od almeno aumentava il limite di assimilazione per gli idrati di C; ma che altre volte, in casi di diabete a decorso rapidamente progressivo, oltre al quadro morboso grave del diabete si avevano sintomi di nefrite senza che aumentasse il potere di assimilazione.

Questa incostanza nel rapporto fra albuminuria e glicosuria non sarebbe adunque particolare al diabete gottoso, ed anche questo si accorda con quanto noi già asserimmo, sebbene si debba avvertire che nei casi del Külz la diatesi urica doveva essere molto più frequente di quello che non sia ammesso dal Külz stesso.

Un'altra questione importante è quella di vedere, se in qualcuno dei nostri casi, e specialmente nel V, avesse potuto essersi trattato di un diabete renale; ma di ciò parleremo nel prossimo capitolo.

Quanto alla prognosi, secondo alcuni la scomparsa del diabete, quando compare l'albuminuria, avrebbe un significato favorevole per gli infermi. Secondo noi, invece, l'albuminuria nel diabete gottoso aggrava sempre la prognosi. Si deve infatti tener presente che essa può essere l'espressione di cistiti, di pieliti, di stasi renali, ecc.; ma che nella gran maggioranza dei casi è dovuta ad una vera nefrite complicante, e non ad alterazioni renali di natura diabetica. Ora, come si può sostenere che una tale albuminuria dovuta ad arteriosclerosi renale, ad alterazioni gottose o ad atrofia dei reni, sia preferibile ad una forma di diabete, che in generale scompare con una dieta non molto ristretta, ed in cui la morte per coma, per cachessia, ecc., è l'eccezione?

Nella cura medicamentosa si deve tener sempre presente, che si tratta di fenomeni dovuti alla gotta, e quindi contro di questa saranno diretti i nostri sforzi.

Quanto poi alla dieta si deve osservare che in generale i diabetici con manifesta nefrite o con alterazioni secondarie del cuore e dei vasi male tollerano la terapia ristretta diabetica, perchè essa facilmente induce malessere, inappetenza, vomito e diarrea. La dieta dovrà esser diretta più contro la nefrite che contro il diabete; quindi specialmente in casi di raggrinzamento renale si daranno molti legumi freschi, frutta e grassi non irritanti, pochi alcoolici, poco thè e caffè, e nei casi di raggrinzamento renale, al latte sarà bene sostituire la crema di latte avendosi così il vantaggio di introdurre minor quantità di acqua, conformemente agli odierni precetti della terapia.

La dieta antidiabetica del De Renzi, la quale precipuamente consiste nella introduzione di grandi quantità di vegetali verdi, avrebbe in questi casi il vantaggio di combattere il diabete senza irritare i reni. Aggiungendo ad essa una certa quantità di crema di latte, si potranno ottenere i maggiori vantaggi in queste forme morbose.

Naturalmente si dovrà ogni tanto saggiare la tolleranza di questi infermi per gli idrati di C, ricordandosi che, col progredire della nefrite, essa in generale aumenta. Questa ricerca ci servirà di base per giudicare la quantità di amilacei che ad essi può ancora permettersi.

## IV. — Diabete renale.

Il Klemperer (18), nel trattare dell' influenza diretta od indiretta che il rene può avere sul diabete, dice che, se gli epitelî renali divengono inattivi, come nell'albuminuria, o se scompaiono, come nel rene granuloso, la glicosuria può cessare, perchè viene a mancare una specie di processo regolatore, che il rene esercita sulla glicosuria. Noi oramai sappiamo quello che dobbiamo pensare di questa proposizione: ciò però che a noi interessa è il fatto che il Klemperer stesso. oltre al diabete da florizina, ammette, anche nell'uomo, una forma particolare di diabete, che chiama renale, in cui lo zuccaro del sangue non oltrepasserebbe quei limiti che i reni sani sono soliti a trattenere, ossia il 0.10—0.12 per cento, ed in

cui la eliminazione dello zuccaro sarebbe dovuta solamente alla attività delle cellule renali *sane*. Egli infatti riporta il caso di un uomo di 50 anni che si presentò in clinica coi sintomi di un forte aumento della pressione vasale, ed in cui, mentre prima si era avuta una forma grave di diabete, ora esisteva solo albuminuria associata a leggera glicosuria (gr. 0.35 per cento). Siccome in questo caso, tanto la dieta carnea, quanto la somministrazione di zuccaro d'uva e di altri idrati di C, non riuscì ad aumentare menomamente lo zuccaro dell'orina, e neanche quello del sangue, così il Klemperer ritiene che qui si trattasse di una forma di diabete renale, simile al diabete da florizina, nel quale pure gli alimenti ingeriti non hanno influenza sulla glicosuria.

Anche il Leyden (19) riporta casi, nei quali il diabete e l'albuminuria comparvero insieme e precocemente, ed ammette che in essi si tratti in realtà di diabete renale, avendo all'autopsia riscontrata la sclerosi delle minime arterie del rene.

Il Fränkel (18) asserisce che, dato l'intimo rapporto scambievole, nel quale si trovano tutti gli organi, non si può dire con certezza quali di essi in un dato momento entri in funzione vicaria per un altro, ma è disposto ad ammettere un diabete renale solo quando, anche con una abbondante ingestione di idrati di C, lo zuccaro del sangue non aumenta, o rimane addirittura al dissotto delle cifre normali. Secondo lui, però, il cessare del diabete, per il sopravvenire di un raggrinzamento del rene, non depone per l'esistenza di un diabete renale, ma più verosimilmente si deve ammettere che, essendo in tal caso certe sostanze anormali trattenute nell'organismo, anche il potere di assimilazione delle cellule dei singoli tessuti e dei differenti organi per rispetto allo zuccaro del sangue possa venire alterato.

Il Gerhardt (18) non è d'accordo nell'ammettere un diabete renale.

Il Naunyn dice che, siccome in ogni diabetico la cachessia, anche a prescindere dalla nefrite, può far scomparire la glicosuria ed aumenta la tolleranza per gli idrati di C, così anche nel caso del Klemperer poteva mancare l'iperglicemia, dopo l'introduzione di idrati di carbonio, anche senza che si debba ammettere un diabete renale. Ciò non ostante egli confessa, che molte osservazioni sembrano appoggiare l'idea di un diabete renale nel senso del Klemperer.

Secondo lui bisogna prendere in considerazione solo quei casi di atrofia renale (non le albuminurie da stasi, nè le nefriti arteriosclerotiche, nè i casi di diabete con albuminuria diabetica) in cui certamente la nefrite precedette il diabete. A tale proposito, oltre ai casi del Bence Jones, del Dickinson e del Küchenmeister, egli ne riporta altri sei, in tre dei quali l'atrofia renale era di antica data, e negli altri tre la glicosuria comparve contemporaneamente ad emorragie renali.

In un altro lavoro egli riporta un altro caso di diabete, in cui da lungo tempo si aveva un'atrofia renale, che, secondo lui, era anteriore al diabete. Siccome non vi era iperglicemia, mentre nell'orina si aveva a dieta ordinaria il 0,70 per cento di zuccaro, così egli pone anche questo tra i casi di diabete renale.

Qui però si deve notare che in nessuno dei casi riportati dal Naunyn e dagli altri autori, si ha la certezza che la nefrite abbia preceduto il diabete. Si parla

sempre di nefrite di antica data, e tale è anche la nefrite che si ha nel nostro caso V; però, come in questo si aveva la gotta, cui benissimo si può attribuire la glicosuria e la nefrite, anche se quella non precedette questa, così in due dei tre casi del NAUNYN di glicosuria ed ematuria si aveva pure la gotta, e nel terzo la cirrosi epatica. Siccome poi, nè in questi nè negli altri casi sopraccennati fu fatta l'autopsia, così è difficile lo stabilire che realmente si sia trattato di atrofia renale pura.

Chi infatti può senza l'autopsia escludere in modo assoluto l'arteriosclerosi renale nel caso XXX del NAUNYN in cui si trattava di un bevitore albuminurico da due anni? Come può ammettere l'atrofia renale pura nel caso XXXI, in cui l'orina conteneva gr. 7 ‰ di albumina? Chi può infine parlare con sicurezza di diabete renale nel caso XXXII del NAUNYN, in cui si trattava di un sifilitico, che nel 1894, quando si scoprì la nefrite, già aveva anche la glicosuria? Vero è che, p. e. in quest'ultimo, l'ingestione di idrati di C non aumentava la glicosuria; ma ben si sa che la tolleranza per gli idrati di carbonio aumenta in tutti gli stati cachettici.

Si noti poi che in ognuno di questi infermi, anche se lo stato generale era buono, la glicosuria non oltrepassò mai l'1 per cento, mentre nel diabete renale da florizina la glicosuria è piuttosto intensa: anche questo fatto ci fa ritenere, che i casi pubblicati col titolo di diabete renale non siano altro che casi ordinarii di diabete leggero, in cui la glicosuria si ridusse o scomparve al comparire di una nefrite sviluppatasi dopo il diabete, od in cui la glicosuria dipendeva dalla gotta o dalla sifilide.

L'unico fatto importante è la mancanza della iperglicemia; ma si deve avvertire che essa fu ricercata solo nel caso del KLEMPERER e in uno del NAUNYN; che nel primo la glicosuria era di 0.35 % ed in quello di NAUNYN 0.7 %; che le analisi del sangue, furono scarsissime, e che, a quanto pare, la quantità dello zuccaro fu determinata nell'orina totale delle 24 ore, mentre, come nel nostro caso V, essa può oscillare nelle diverse ore, e talora anche scomparire. Può quindi darsi che, quando si determinò la quantità dello zuccaro nel sangue, la glicosuria fosse anche minore di quanto sopra accennammo. Nè è ancora dimostrato che la mancanza dell'iperglicemia, specie negli stati cachettici, indichi pur sempre un diabete renale.

Un'altra forma, che fu detta di diabete renale, è quella che lo JACOBI (20) provocò in molti animali, o con solfato di caffeina alla dose di 0.1-0.3 gr., o con caffeina, o con teobromina. Per ottenere la glicosuria bisogna però che gli animali siano nutriti con barbabietole o con zuccaro di canna in soluzione acquosa; poichè somministrando pane, crusca e fieno, non la si ottiene. Siccome negli animali, in cui la poliuria fu notevole, si ebbe anche la glicosuria, mentre quando la diuresi fu scarsa lo zuccaro non comparve nell'orina, così si deve secondo lo JACOBI ammettere che la glicosuria sia dovuta all'aumento della quantità dell'orina, e che quindi si tratti di un vero diabete renale. Parimenti col calomelano si può ottenere glicosuria, ma solo quando aumenta la diuresi.

Un fatto analogo fu osservato nell'uomo dal NEUMANN (21), il quale, in un

caso di insufficienza del cuore, nel momento in cui la diuretina provocava una forte diuresi, osservò la comparsa di una leggera glicosuria.

Analogamente a ciò il Bock e l'Hoffmann (22) osservarono che se ogni 5' si introducono nelle vene di un coniglio 25 cmc. di una soluzione all'1 °/₀ di cloruro sodico, si ha dopo 20 minuti forte diuresi; e più tardi glicosuria, che non oltrepassa i gr. 0.2 °/₀ di glucosio. La quantità totale che se ne elimina non è superiore ai gr. 2; l'orina contiene abbastanza spesso albumina, e talora, alla fine dell'esperienza, tracce di sangue. Si ha iperglicemia, ed il fegato in tali casi è privo di glicogene.

Il Klemperer osservò che, se ad un infermo si somministra una dose non eccessiva di zuccaro d'uva, e contemporaneamente si aumenta la quantità di orina coi diuretici, allora con molta maggior facilità lo zuccaro somministrato passa nell'orina. Il Lépine (23), avendo trovato nei cani che nelle 24 ore, che seguono l'ablazione del pancreas, a parità di condizioni, l'iperglicemia è in ragione inversa della poliuria, ammise che lo stato del rene sia importante per la iperglicemia, e che lo stato di questa possa variare, non solo per le modificazioni che si hanno nella produzione e nella distruzione dello zuccaro, ma anche per la permeabilità renale.

Il Naunyn invece in molti malati con diuresi, aumentata anche a 10 litri di orina al giorno, non osservò mai glicosuria.

Siccome si trattava di individui idropici, così egli ritiene che la mancanza della glicosuria fosse dovuta alla povertà in glicogene dei loro organi. Però, in 5 di tali casi, egli diede anche 100-150 grammi di zuccaro d'uva ed in un caso di diabete insipido gr. 100 di glucosio senza avere glicosuria.

Il Richter (24) confermò le esperienze del Jacobi sulla diuretina. Anche egli ottenne la glicosuria solo quando prima della somministrazione di essa alimentò i conigli per 1-2 giorni con barbabietole, oppure 14-16 ore prima introdusse colla sonda nel loro stomaco una certa quantità di zuccaro d'uva. Dando invece urea ebbe solo raramente glicosuria, e col nitrato, clorato ed acetato di sodio, dato sia per bocca sia per iniezione sottocutanea ed endovenosa, non ebbe mai una sicura eliminazione di zuccaro. Egli ne conclude che tra i veri diuretici, ossia tra quei corpi che, contrariamente alla digitale, agiscono direttamente sui reni, solo i preparati di caffeina producono contemporaneamente poliuria e glicosuria. Siccome poi egli trovò che la diuretina produceva iperglicemia (infatti nei suoi conigli lo zuccaro del sangue da gr. 0.115 0.132 °/₀ salì a gr. 0.201-0.224-0.192-0.177 °/₀) e contemporaneamente diminuzione del glicogene epatico; così ne concluse che questa glicosuria è analoga a quella che si ha colla stricnina, colla puntura del IV ventricolo, ecc.

E siccome molte volte il fegato perde il glicogene senza che compaia iperglicemia, così egli ammette che, nei suoi casi, il fegato sotto l'azione della diuretina perda bensì il potere di fissare il glicogene; ma che contemporaneamente si abbia anche una maggior produzione di zuccaro nel fegato stesso. Egli conclude che la glicosuria da diuretina, e da altri derivati della serie caffeinica, non ha nulla a che fare colla diuresi; ma che essa è di natura epatogena, determi-

nata probabilmente da dilatazione dei vasi sanguigni del fegato e da acceleramento della corrente del sangue.

Per chiarire questo punto io feci fare al dott. Gobbi alcune ricerche per stabilire se anche nell'uomo si avesse questa glicosuria da diuretina. Gli esperimenti furono condotti su tre gruppi di malati: su 8 cardiaci, su 6 nefritici e su 4 epatici; avendo cura di scegliere in generale individui con scarsa diuresi, e facendo delle ricerche comparative, somministrando allo stesso infermo una volta il glucosio insieme alla diuretina, un'altra volta il glucosio solo. Così si evitava di paragonare i risultati ottenuti in un'infermo con quelli avuti in altri, sapendosi che la tolleranza individuale per il glucosio è molto varia; e si poteva anche vedere il comportamento della glicosuria alimentare in questi infermi. Il glucosio fu sempre dato insieme alla prima colazione del mattino; la ricerca dello zuccaro fu fatta nelle orine emesse nelle singole minzioni, e proseguita fino alla scomparsa della glicosuria. Il risultato di queste ricerche fu che nei cardiaci con sintomi di leggera insufficenza di cuore, colla somministrazione di 100-200 gr. di glucosio, la diuresi aumentò, ma non si ebbe mai glicosuria. Aggiungendo al glucosio gr. 2 di diuretina, la diuresi in quattro casi aumentò, ma in altri quattro diminuì più o meno: che se il glucosio venne somministrato alla dose di gr. 100-150, non si ebbe mai glicosuria; se invece esso si diede alla dose di gr. 200, si provocò sempre una glicosuria più o meno forte, ma costante, tanto se la diuresi aumentava quanto se diminuiva.

Nei nefritici colla somministrazione di gr. 100-200 di glucosio si ebbe quasi sempre aumento della diuresi, ma mai glicosuria. Aggiungendo al glucosio gr. 2 di diuretina la diuresi per lo più aumentò, e per quel che riguarda la glicosuria, essa fece difetto colla somministrazione di gr. 100-150 di glucosio in due casi di nefrite acuta leggera; ma la si ebbe con gr. 100 di glucosio in un caso di nefrite acuta con ematuria, con gr. 140 in un altro di nefrite acuta con anasarca, e con gr. 200 in un caso di nefrite cronica.

Nei malati di fegato con gr. 110-200 di glucosio si ebbe in generale un modico aumento della diuresi, mai glicosuria. Somministrando il glucosio unito a gr. 2 di diuretina, la diuresi aumentò talora in modo discreto, e la glicosuria si ebbe tanto con gr. 110, quanto con gr. 150, quanto con gr. 200 di glucosio (in quest'ultimo caso si aveva anche nefrite).

In un caso di pleurite essudativa con gr. 110 di glucosio e gr. 2 di diuretina si ebbe leggero aumento della diuresi, ma non glicosuria.

Da queste esperienze risulta che la diuretina facilita il passaggio del glucosio nelle orine indipendentemente dal suo effetto diuretico, e che questa azione si esplica in ispecial modo negli epatici e nei nefritici.

Ora come si spiega questo fatto? Se si ammettesse col Richter che la diuretina impedisse al fegato di fissare lo zuccaro e di trasformare il suo glicogene in glucosio, la cosa sarebbe abbastanza chiara per quel che riguarda gli epatici, e forse anche i cardiaci, in quanto anche in questi infermi il fegato è più o meno alterato, e quindi già di per sè meno proclive a fissare nel fegato il glucosio che gli viene condotto dalla vena delle porte.

Ma la stessa cosa non potrebbe dirsi dei nefritici, in cui di solito la glicosuria alimentare è rara, mentre quella da diuretina è frequente.

Vero è che nelle nostre esperienze sul diabete noi dicemmo che una albuminuria non molto forte poco si oppone al passaggio dello zuccaro nelle orine, ma qui la glicosuria da diuretina si presentò con maggior facilità, che non negli altri infermi, anche in un caso gravissimo, in cui si avevano nell'urina gr. 30 °/₀₀ di albumina, ed in cui all'autopsia non si riscontrarono lesioni epatiche molto notevoli. Nè ciò si può spiegare pensando che il Naunyn descrisse casi di ematuria associata a glicosuria, poichè in essi la gotta e non l'ematuria era la causa più probabile della comparsa del glucosio nelle orine.

Si deve quindi credere che la diuretina, oltre all'azione sul fegato, ne eserciti anche una sui reni, aumentandone la permeabilità per il glucosio.

Anche le esperienze del Richter non sono del resto in opposizione con tale ipotesi. Se infatti si pensa che questo autore trovò bensì l'iperglicemia; ma che essa qualche volta fu inferiore e solo raramente, nell'acme della glicosuria, superiore ai gr. 0.20 °/₀, ossia a quel limite che gli altri autori ammettono possa raggiungersi negli animali senza che lo zuccaro passi ancora nelle orine, si vedrà come anche qui debba essere esistito un fattore che ne abbia facilitato il passaggio attraverso ai reni.

E come il Geisler dimostrò, che la diuretina esplica la sua azione principalmente nelle nefriti, e che anzi in quella acuta aumenta, non solo il volume dell'acqua nelle orine, ma anche la quantità dei suoi componenti solidi (urea e sali), lasciando inalterata la quantità totale dell'albumina od anche diminuendola un poco; così giova ammettere che essa possa anche aumentare la permeabilità dei reni per il glucosio, e che tale azione si eserciti di preferenza quando i reni sono lesi. Si rammenti a tale proposito come nei cardiaci la stasi renale anche senza albuminuria sia frequentissima, e come in uno dei nostri epatici esistesse anche la nefrite. Naturalmente noi qui non parliamo di diabete renale; ma solo di maggior permeabilità del rene, determinata dalla diuretina, per un sangue in cui la glicemia non è molto aumentata.

Vediamo ora che cosa accade quando questi derivati della caffeina vengono somministrati a diabetici veri.

A tale scopo facemmo alcune esperienze sull'inferma, di cui già riferimmo la storia (caso I), ed in cui, avendosi leggera albuminuria, si presentavano le migliori condizioni d'esperimento.

I risultati si trovano riassunti nelle tabelle XIII e XIV.

Tabella XIII.

Ersilia Renzi. — *Tubercolosi delle glandule retroperitoneali e del pancreas. Diabete.*

| Giorno | Orina | | Albumina | Pigmenti biliari | Zuccaro | | Temperatura massima | Medicamenti | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Quantità | Densità | | | per cento | totale | | | |
| 5 gennaio . . | 5000 | 1031 | assente | tracce | 7.50 | 375 | 36.7 | 3 cucchiai di sciroppo del Gibert. | Minestra gr. 2200, verdura gr. 500, latte gr. 1000, carne gr. 300, pane gr. 520, uova 4, vino gr. 400. |
| 6 id. . . | 5000 | 1032 | id. | id. | 6.50 | 325 | 36.7 | Caffeina gr. 1 . . . . | Id. |
| 7 id. . . | 5600 + $x$ | 1031 | id. | id. | 6.50 | 364 + $x$ | 36.8 | Id. . . . . | Id. |
| 8 id. . . | 6100 | 1032 | id. | id. | 6.50 | 396 | 36.7 | Id. . . . . | Id. |
| 9 id. . . | 5700 | 1021 | id. | id. | 6.75 | 384 | 36.8 | Nulla . . . . . . . . | Id. |
| 10 id. . . | 6000 | 1030 | id. | id. | 7.00 | 420 | 36.5 | 2 cucchiai di sciroppo del Gibert | Id. |
| 11 id. . . | 6700 | 1031 | id. | id. | 7.00 | 469 | 36.7 | Nulla . . . . . . . . | Id. |
| 12 id. . . | 6500 | 1030 | id. | id. | 7.25 | 471 | 37.3 | Id. . . . . . . . . | Id. |
| 13 id. . . | 6000 | 1031 | id. | id. | 7.25 | 435 | 37.3 | Id. . . . . . . . . | Id. |
| 14 id. . . | 7400 | 1031 | id. | id. | 7.50 | 555 | 37.1 | Id. . . . . . . . . | Id. |
| 15 id. . . | 6300 | 1032 | id. | id. | 7.25 | 456 | 36.8 | Id. . . . . . . . . | Id. |
| 16 id. . . | 9000 | 1029 | id. | id. | 6.75 | 607 | 37 | Id. . . . . . . . . | Id. |

(22) Tabella XIV.

Ersilia Renzi. — *Tubercolosi delle glandule retroperitoneali e del pancreas. Diabete.*

| Giorno | Orina | | Albumina | Pigmenti biliari | Zuccaro | | Temperatura massima | Medicamenti | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Quantità | Densità | | | per cento | totale | | | |
| 22 febbraio . . | 4800 | 1034 | poca | tracce | 7.50 | 360 | 36.8 | Antipirina gr. 2 . . . | Minestra gr. 2200, verdura gr. 600, latte gr. 1000, braciole panate gr. 200, pane gr. 300, uova 6, vino gr. 500. |
| 23 id. . . | 5300 | 1035 | id. | id. | 7.00 | 371 | 36.8 | Id. . . . | Vitto press'a poco costante. |
| 24 id. . . | 5000 | 1030 | id. | id. | 6.00 | 300 | 37.2 | Id. . . . | Id. |
| 25 id. . . | 5200 | 1032 | id. | id. | 7.00 | 364 | 37.2 | Nulla . . . . . . . . | Id. |
| 26 id. . . | 4700 | 1031 | id. | id. | 7.25 | 340 | 37.6 | Id. . . . . . . . . | Id. |
| 27 id. . . | 5000 | 1033 | id. | id. | 6.50 | 325 | 37.3 | Id. . . . . . . . . | Id. |
| 28 id. . . | 4000 | 1029 | id. | id. | 6.50 | 260 | 37.4 | Id. . . . . . . . . | Id. |
| 1° marzo . . . | 5600 | 1029 | id. | id. | 5.75 | 322 | 37 | Diuretina gr. 2 . . . | Id. |
| 2 id. . . . | 5700 | 1030 | id. | id. | 5.00 | 285 | 37.9 | Id. . . . | Id. |
| 3 id. . . . | 4800 | 1028 | 0.75 | id. | 5.5 | 264 | 37.7 | Diuretina gr. 3 . . . | Id. |
| 4 id. . . . | 5200 | 1028 | 1.25 | id. | 5.00 | 260 | 37.4 | Id. . . . | Id. |
| 5 id. . . . | 6300 | 1026 | 0.75 | id. | 5.00 | 315 | 37.4 | Id. . . . | Id. |
| 6 id. . . . | 5400 | 1027 | 1.00 | id. | 5.00 | 270 | 37.2 | Id. . . . | Id. |
| 7 id. . . . | 6800 | 1029 | 1.00 | id. | 5.5 | 374 | 37.2 | Nulla . . . . . . . | Id. |

Per quel che riguarda la caffeina, noi vediamo che alla sua somministrazione seguì un leggero aumento della diuresi; ma è dubbio se lo si debba porre in conto di detto medicamento, perchè la diuresi aveva una tendenza naturale ad aumentare: ad ogni modo anche dopo sospesa la caffeina la quantità dell'orina crebbe di vari litri. La percentuale dello zuccaro invece diminuì, cosicchè nella sua quantità totale non si ebbe aumento.

Colla diuretina, data alla dose di gr. 2-3 al giorno, e proseguita per 6 giorni, si ebbe anche un aumento, sebbene non molto forte, della diuresi, però ad esso seguì una diminuzione della quantità percentuale dello zuccaro, tanto forte che nella quantità totale di esso avemmo una certa diminuzione. Da queste ricerche parrebbe potersi concludere che nel diabete pancreatico coi diuretici si aumenta la quantità dell'orina, ma non quella dello zuccaro.

A tale proposito si deve però rammentare che nella nostra inferma esisteva un certo grado di itterizia cronica, la quale può aver avuto influenza sull'andamento del fenomeno. Infatti dal Wickham Legg e dal Wittich fu dimostrato che 5-6 giorni dopo la legatura del coledoco il glicogene scompare dal fegato, e che allora nè la puntura del quarto ventricolo, nè la sezione del simpatico al collo può provocare la glicosuria. Anche il Dastre e l'Arthus trovarono che nel fegato itterico vi ha un abbassamento del potere glicogenico; e l'Araki dimostrò che, legando il coledoco, non si riesce più a produrre glicosuria cogli avvelenamenti. Se poi si pensa come la maggioranza degli autori ammetta, che nel diabete stesso si ha anche diminuzione del glicogene epatico, e se si pensa che la glicosuria da diuretina è molto analoga a quella provocata cogli avvelenamenti e colla *piqûre*, ossia si ha solo quando il fegato è ricco di glicogene, si comprenderà benissimo come nella nostra inferma lo zuccaro abbia potuto non aumentare nell'orina.

Naturalmente noi diamo questi risultati con molte riserve, sapendo benissimo a quante e quali oscillazioni possa sottostare la glicosuria di un diabetico, specialmente poi quando non è tenuto ad una dieta ristretta, anche se il vitto che gli viene somministrato sia sempre lo stesso. Ad ogni modo si ha la conferma che la glicosuria da diuretina dipende dalla quantità di glicogene contenuto nel fegato; e che la glicosuria da diuretina non è in relazione colla maggiore o minore diuresi.

Ma il fatto che la glicosuria da diuretina non dipende da una specie di lavaggio che subisce l'organismo, ossia non è in relazione coll'aumento dell'orina, dovrà farci escludere, in modo assoluto, che la maggiore o minore diuresi abbia una influenza sulla intensità della glicosuria?

La questione è molto controversa. Secondo il Koch ed il Leube i diabetici nella notte eliminano più acqua, e corrispondentemente anche più zuccaro. Invece in un caso del Külz (25) la diuresi era molto maggiore di giorno, sebbene la quantità totale dello zuccaro eliminato fosse la stessa di giorno e di notte. Ciò secondo il Naunyn dimostrerebbe che, a *parità di condizioni*, la quantità dello zuccaro eliminato non dipende esclusivamente dalla diuresi; ed infatti egli in molti casi, in cui il vitto fu mantenuto costante, osservò che l'eliminazione dello

zuccaro rimaneva la stessa anche se la diuresi cambiava. Secondo il NAUNYN solo transitoriamente l'aumento di questa può provocare l'aumento di quella; ed a tale proposito egli cita, traendoli dalla memoria del RIESS (26), molti esempi di oscillazioni della diuresi di oltre il 30 % della quantità totale, in cui non si ebbe una corrispondente oscillazione nella eliminazione dello zuccaro. Il NAUNYN dice che nei casi, in cui aumentano contemporaneamente ambedue, si può per lo più dimostrare che l'aumento della glicosuria è primitivo, poichè quasi sempre, nonostante l'aumento della diuresi, aumenta anche la quantità percentuale dello zuccaro. Se l'aumento della diuresi fosse il fatto primitivo, si dovrebbe avere un fatto inverso. Per dimostrare questa sua asserzione il NAUNYN istituì delle esperienze in tre malati, in cui, con una dieta esclusivamente carnea, si aveva ancora una eliminazione di gr. 20 e più di glucosio al giorno. Egli osservò che in essi la glicosuria presentava molte oscillazioni spontanee; ma siccome le differenze nella diuresi erano *troppo piccole* per spiegare il fatto, così ammette che in tali casi queste oscillazioni siano il segno di una indisposizione latente degli infermi, o di una oscillante capacità funzionale del loro ricambio.

Tutte queste ricerche però non sono molto convincenti per risolvere la questione.

Studiando la influenza della diuresi sulla eliminazione dello zuccaro nei diabetici, le esperienze si sarebbero dovute fare somministrando agli infermi diverse quantità di acqua. Procedendo come fece il NAUNYN, ossia lasciando costante la quantità di liquido ingerito, ed essendo questa molto modica, le oscillazioni nella diuresi possono indicare un ritardo nella sua eliminazione o nel suo assorbimento, e le cause che provocano questi disturbi possono a lor volta diversamente influire su tutto l'organismo, e quindi anche sul contenuto e sulla eliminazione dello zuccaro; senza contare che, siccome quando aumentava la quantità totale del glucosio aumentava anche quella percentuale, così può darsi che le oscillazioni della diuresi dipendessero da quelle della glicosuria.

Le esperienze del KOCH, del LEUBE, del KÜLZ e del RIESS, che il NAUNYN riporta a sostegno della sua idea, risalgono al 1872 e rispettivamente al 1877, ossia ad un tempo in cui è lecito dubitare della bontà dei mezzi adoperati per l'analisi quantitativa dello zuccaro.

Quanto alle ricerche del NAUNYN, oltre al difetto sopraccennato notiamo che per es. nel caso LII, in cui si somministravano solo 2 litri di liquido *pro die*, durante il periodo di osservazione si davano 100 gr. di destrosio al giorno ed un giorno si diede anche dell'olio di ricino. Di quale influenza possano essere questi fattori sull'assorbimento intestinale, e sulla consecutiva eliminazione del glucosio non ha bisogno di dimostrazione.

Per risolvere la questione non possono servirci neanche quelle esperienze, in cui, lasciando costante il vitto, è data facoltà all'infermo di bere quant'acqua vuole, perchè la sete maggiore o minore può essere conseguenza della maggiore o minore glicosuria. L'acqua dovrebbe essere data forzatamente, e solo allora i risultati potrebbero riguardarsi come attendibili. Ma ricerche in questo modo non furono ancora fatte.

Naturalmente, trattandosi di una specie di lavaggio, che si pratica nell'organismo, non sarà da aspettarsi un duraturo aumento della glicosuria; ma esso sarà massimo il primo giorno e poi andrà gradatamente diminuendo.

La questione però, oltre che coll'osservazione clinica, può essere risolta coll'esperimento sugli animali, facendo sì che in essi uno dei reni elimini più acqua dell'altro. A queste condizioni rispondono la nostra esperienza II ed in parte anche la VIII. Non possiamo certo servirci di quelle, in cui la minor diuresi era dovuta alla stasi, ma nelle due sopra citate noi avevamo una maggior diuresi dalla parte del rene leso, ossia il fatto era di natura neuro-vascolare.

Ora, nel cane II la quantità percentuale dello zuccaro fu prima un po' maggiore dal lato sano, poi uguale; invece la quantità totale fu sempre maggiore dal lato in cui si era posto il laccio, ossia da quello in cui la diuresi era maggiore; però la differenza non fu molto notevole.

Nel caso VIII, in cui si iniettò del bicromato potassico nel parenchima del rene sinistro, l'albuminuria fu di uguale intensità dai due lati, ma la diuresi fu maggiore dal lato sinistro.

Anche qui la quantità percentuale dello zuccaro fu quasi sempre maggiore dalla parte in cui la diuresi era minore; ma la quantità totale fu sempre maggiore dall'altro lato.

Anche nel cane V, col restringimento della vena renale destra si ebbe una leggerissima e transitoria albuminuria di uguale intensità dai due lati; mentre la diuresi fu molto minore dal lato destro. Orbene, in questo caso la quantità percentuale e totale del glucosio fu sempre molto minore dal lato destro, e tanto più quanto maggiore fu la differenza nella quantità dell'orina.

Una influenza quindi della diuresi sulla eliminazione dello zuccaro non si può negare, perchè qui noi sperimentavamo nello stesso animale, nel medesimo istante.

Pare quindi dimostrata la proposizione che noi enunciammo già nel 1897: che, cioè, quando si obbliga un diabetico a bere meno, lo zuccaro totale della orina può diminuire, e che la maggiore o minore diuresi non è estranea al fenomeno, ed in generale all'influenza che il rene esplica sul diabete.

Le conclusioni che si possono trarre da questo lavoro sono le seguenti:

I. Nel diabete l'albuminuria può essere dovuta: 1° ad eccessiva funzionalità dei reni, 2° al coma diabetico, 3° alla cistite ed alla pielite, 4° allo smodato uso di uova, 5° ad influenze nervose, 6° al passaggio di tossine microbiche attraverso ai reni, 7° alla stasi, 8° alla iperemia renale, 9° alla nefrite parenchimatosa, 10° al raggrinzamento renale.

II. Nel diabete pancreatico *sperimentale* una leggera albuminuria da stasi non fa diminuire sensibilmente la quantità percentuale dello zuccaro; siccome però, in generale, si elimina meno acqua la quantità totale diminuisce.

III. Una forte albuminuria da stasi, non inferiore a gr. 2 per mille, nel diabete pancreatico *sperimentale* fa diminuire nell'orina la quantità percentuale e quella totale dello zuccaro; e, se l'albuminuria è molto forte, può lo zuccaro non passare più nell'orina.

IV. Nei cani diabetici con nefrite da bicromato potassico, lo zuccaro si elimina in maggior quantità dal lato in cui l'albuminuria è minore.

V. Nei cani diabetici, in cui si alterano i reni, si ha una spiccata tendenza della glicosuria a scomparire, forse perchè la cachessia è maggiore.

VI. Nei cani diabetici nefritici il comportamento dell'urea è analogo a quello del glucosio.

VII. Nel diabete pancreatico *dell'uomo*, un'albuminuria non superiore a gr. 1 per mille sembra possa decorrere senza influire sulla glicosuria. Per albuminurie più gravi non ci sono ancora esperienze in proposito; ma probabilmente si ha un comportamento analogo a quello da noi osservato nei cani;

VIII. Una albuminuria anche discreta raramente aumenta nel diabete pancreatico *umano* il potere di assimilazione per gli idrati di C.

IX. Nel diabete arteriosclerotico in generale la glicosuria è leggera, e non pare molto influita dalle alterazioni renali che possono presentarsi in questa malattia. Del resto spesso vi è associata la gotta, ed allora l'andamento è quello di un diabete gottoso.

X. Nel diabete gottoso la glicosuria e l'albuminuria possono aumentare e diminuire di pari passo, possono alternarsi tra loro, oppure alla diminuzione dell'una può corrispondere un aumento dell'altra e viceversa; ma tutto ciò in molti casi dipende piuttosto dalla cachessia nefritica e dalla dieta, che non dalla nefrite stessa. Gravissime albuminurie sono compatibili con forti glicosurie; ma non esiste alcuna correlazione certa fra i due fenomeni. Ambedue dipendono dalla gotta, e quindi ambedue possono divenire più gravi o più leggere, indipendentemente l'una dall'altra. Non si può quindi parlare di passaggio di diabete in nefrite cronica.

XI. Quando un diabete gottoso non scompare con una dieta priva di idrati di C. è probabile che presto ad esso si associ una forte albuminuria; e quando in un diabetico è dimostrabile una grave alterazione renale si deve sospettare in esso la gotta.

XII. Nel diabete pancreatico l'albuminuria leggera non ha di per sè importanza sullo stato generale degli infermi; quella grave la acquista perchè è la espressione di malattie complicanti, di cachessia, ecc. Invece nel diabete arteriosclerotico ed in quello gottoso l'albuminuria aggrava quasi sempre la prognosi, essendo in generale l'espressione di complicazioni nefritiche.

Nel diabete pancreatico una albuminuria, anche discreta, non farà per lo più cambiare il regime, invece nel diabete arteriosclerotico e gottoso si dovrà sempre fare una terapia diretta contro l'arteriosclerosi e la gotta, evitando però tutti quei cibi che possono aumentare l'alterazione renale. In generale poi si dovrà tener presente che la nefrite può aumentare nei diabetici la tolleranza per gli idrati di C. e quindi nella loro somministrazione si terrà conto di questo fatto

XIII. I casi finora pubblicati col titolo di diabete renale non sono altro che casi ordinari di diabete (gottoso o sifilitico), in cui la glicosuria si ridusse o scomparve al comparire di una nefrite sviluppatasi dopo il diabete.

XIV. La glicosuria da diuretina si provoca più facilmente negli epatici

e nei nefritici; in questi ultimi talora anche se si ha una lesione molto grave dei reni.

XV. La glicosuria da diuretina è indipendente dalla maggiore diuresi, essendosi verificata anche in casi in cui la quantità dell'urina diminuì. In essa si ha una leggera iperglicemia, perchè il fegato perde la proprietà di fissare il glicogene, mentre produce maggiore quantità di glucosio; ma questa iperglicemia leggera dà luogo alla glicosuria, perchè la diuretina aumenta anche la permeabilità dei reni per il glucosio circolante.

XVI. Le lesioni preesistenti nei reni sembrano favorire questa azione della diuretina sull'epitelio renale.

XVII. Nei diabetici, colla somministrazione della caffeina e della diuretina si può aumentare la diuresi, ma non sensibilmente la glicosuria.

XVIII Dalle nostre esperienze sui cani risulta che, aumentando la diuresi, diminuisce la quantità percentuale dello zuccaro, ma che la sua quantità totale aumenta un poco. Analogamente a ciò, quando si obbliga un individuo diabetico a bere meno, lo zuccaro totale dell'orina diminuisce.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Schupfer. *Dell'influenza di alcuni stati morbosi sull'andamento del diabete* (Bullettino della R. Accademia medica di Roma, 1897-98). Qui si trova un gran numero di indicazioni bibliografiche che riguardano il presente lavoro.
2. Cantani. *Patologia e terapia del ricambio materiale*, Milano 1875.
3. Eichhorst. *Handbuch d. spec. Path.* 1897.
4. Mering. *Behandlung d. Diabetes mellitus,* in Penzoldt-Stinzing Handb. d. spec. Therapie inn. Krank. II, p. 69.
5. Frerichs. *Ueber den Diabetes*, Berlin 1884, e Zeitschr. f. klin. Med. VI.
6. Ebstein. *Ueber Drüsenepithelnekrosen beim Diabetes mellitus* (Deut. Arch. f. klin. Med. XXVIII, 1881).
7. Stokvis. *Zur Pathol. u. Therapie des Diabetes mellitus* (Verhandl. d. V. Congr. f. inn. Med. 1886).
8. Külz. *Klinische Erfahrungen über Diabetes mellitus.* Jena 1899. Nach dem Tode von E. Külz bearbeitet von Rumpf, Aldehoff u. Sandmeyer.
9. Richter. *Du diabète rénal* (Semaine méd. 1899, n. 32).
10. Branthomme. *Diabète sucré avec albuminurie* (Revue de médecine, 1897).
11. Grube. *Ueber die verschiedenen Formen der beim Diabetes mellitus vorkommenden Albuminurie* (Verhandl. d. XVI Congr. f. innere Medicin, Wiesbaden 1898).
12. Naunyn. *Nephritis u. Diabetes u. Nierendiabetes* (Zeitschr. f. praktische Aerzte 1898, n. 15).
13. Maragliano. *Glucosuria, diabeti ed albuminurie* (Gazzetta degli Ospedali, 1899, n. 25 e seguenti).
14. Naunyn. *Der Diabetes mellitus* (Nothnagel's specielle Pathologie u. Therapie, vol. VII, p. VI).
15. Bozzolo. *Sull'albuminuria del diabete* (Atti del Congresso medico di Pavia, 1887).
16. Mayer. *Traitement du diabète par le sublimé*, (Semaine méd. 1898, p. 511).
17. Alessandri. *La funzionalità renale dopo la legatura della vena emulgente* (Bullettino della R. Accademia medica di Roma, 1898 e 1899).
18. Klemperer. *Ueber die neuesten Fortschritte in der Pathologie u. Ther. des Diabetes mellitus* (Berliner Verein f. innere Med. 4 juli 1892 e 1896, riferito in Berliner klin. Woch. 1892 e 1896. Alla discussione presero parte il Fränkel ed il Gerhardt).

19. LEYDEN. *Beiträge z. Klinik des Diabetes mellitus* (Deut. med. Woch. 1893, n. 407).
20. JACOBI. *Ueber künstl. Nierendiabetes* (Archiv f. exper. Path. u. Pharm. XXXV, 1895).
21. NEUMANN. *Glykosurie bei einem Herzfehler* (Archiv f. exper. Path. u. Pharm. XXXVI).
22. BOCK u. HOFFMANN. *Experimentalstudien über Diabetes*, Berlin 1874, e Reichert u. Dubois Archiv 1871, p. 550.
23. LÉPINE. *Intervention d'un élément rénal dans le diabète sucré* (Deuxième Congrès français de méd. int. 1895).
24. RICHTER. *Diuretica und Glykosurie* (Zeitschr. f. klin. Med. 1898 XXXV).
25. KÜLZ. *Hydrurie u. Meliturie*. Habilitationsschr., Marburg 1872.
26. RIESS. *Ueber den Einfluss des Karlsbader Wassers auf die Zuckerausscheidung*, Berlin 1877.

## II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
diretto dal Prof. A. CARDARELLI
(Laboratorio di Batteriologia e Chimica Medica)

# Influenza della tossina difterica e della tossina tifica sul ricambio materiale

## RICERCHE SPERIMENTALI

per il DOTT. DOMENICO PACE, Preparatore.

(Continuazione e fine, vedi fascicolo 1).

### BIBLIOGRAFIA.

1. CHARRIN et CHEVALIER. *Variations urinaires; variations nutritives; fièvre par les toxines.* Semaine médicale, p. 52, 1894.
2. CHARRIN. *Les propriétés physiologiques des toxines. Altérations humorales; désordres fonctionnels dans l'infections expérimentale.* Sem. méd., p. 206, 1894.
3. CHARRIN. *Influence des toxines sur la descendance.* Sem. méd., pag. 319, 1895.
4. MONGOUR. *Des modifications urinaires consécutives aux iniections de sérum antidiphté. rique.* Sem. méd., p. 369, 1895.
5. MARENGHI. *Il ricambio materiale nei cavalli sottoposti ad iniezione di tossina difterica per la preparazione del siero.* Riforma medica, t. III, p. 32, 1896, ed Archivio delle Scienze mediche, p. 191, 1897.
6. KALININ. *Untersuch. über die Ausscheidung von Kohlensäure, Stickstoff und Phosphor und den Sauerstoffverbrauch in der Latenzperiode des Fiebers bei Kaninchen und Hunden nach subcutaner Infection mit Bouillonculturen von Pyocyaneus und Diphteriebacillen.* Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat., Bd. VIII, S. 518-524, 1897.
7. DECROLY. *Étude de l'action des toxines et antitoxines sur la nutrition générale.* Archives intern. de Pharmacodynamie, vol. IV, f. 5-6, 1898.
8. MARKL. *Beitrag zur Kenntnis der Pesttoxine.* Centr. f. Bakt., Paras. u. Infektionskr., Bd. XXIV, N. 18, 19, 20, November 1898.
9. COLLA. *Sulle modificazioni del ricambio carbonico ed azotato in alcune infezioni sperimentali. Ricambio azotato.* Archivio di Medicina interna, vol. II, f. 1-2, giugno 1899.

10. Sciaudone. *Azoturia e intossicazioni batteriche*. La Clinica medica italiana, n. 5, maggio 1899.
11. Aronson. *Weitere Untersuchungen über Diphterie und das Diphterie-Antitoxin*. Berliner klin. Wochenschr., n. 18, 1894.
12. Kossel H. *Zur Kenntnis des Diphtheriegiftes*. Centralb. f. Bakter., Bd. XIX, n. 25, 1896.
13. Brieger u. Boer. *Ueber die Toxine der Diphterie u. des Tetanus*. Deutsche med. Wochensch., S. 783, 1896.
14. Nicolle. *Préparation de la toxine diphtérique*. Annales de l'Institut Pasteur, n. 6, 1896.
15. Blumenthal. *Ueber die Möglichkeit der Bildung von Diphterietoxin aus Eiweisskörpern und auf zuckerenthaltenden Nahrboden*. Deutsche med. Wochensch., n. 24, 1897.
16. Spronck. *Substitution de la levure à la viande pour la préparation de la toxine diphtérique*. Sem. méd., p. 164, 1898.
17. Martin. *Production de la toxine diphtérique*. Sem. médicale, p. 82, 1898.
18. Zagari e Calabrese. *Ricerche cliniche e sperimentali sulla tossina ed antitossina difterica*. Giornale intern. delle Sc. med., f. 4 e f. 18-21, 1895.
19. Abba. *Sulla durata del potere tossico ed antitossico nella tossina ed antitossina difterica*. Riforma med., vol. I, p. 439, 1898.
20. Brieger. *Weitere Untersuchungen über Ptomaine*. Berlin, 1883.
21. Roux. *Il bacillo della febbre tifoide*. Rif. med., vol. II, p. 871, 1895.
22. Salkowski. *Ueber das Peptotoxin*. Virchow's Archiv, 1891.
23. Bouveret et Devic. *Sur la tétanie d'origine gastrique*. Revue de Médecine, 1892.
24. Sanarelli. *Études sur la fièvre typhoïde expérimentale*. Annales de l'Inst. Pasteur, nov. 1892, avr. 1894, juin 1894.
25. Gautier. *Les toxines microbiennes et animales*. Paris, 1896.
26. Brieger u. Fränkel. *Untersuchungen über Bacteriengifte*. Berliner klin. Wochensch., n. 11, 1890.
27. Chantemesse. *Sur la toxine typhoïde soluble*. Le Bulletin médicale, 27 genn. 1897.
28. Chantemesse. *Toxine typhoïde soluble et sérum antitoxique de la fièvre typhoïde*. Sem. médicale, p. 162, 1898.
29. Bandi. *Contributo allo studio del tifo sperimentale*. L'Ufficiale sanitario, p. 145, 1898.
30. Lepine et Lyonnet. *Préparation de la toxine typhoïde*. Lyon médicale, n. 46, 13 nov. 1898.
31. Cesaris Demel e Orlandi. *Sulla equivalenza biologica dei prodotti del b. coli e del b. typhi*. Archivio per le Sc. med., 1893.
32. Bitter. *Ueber Festigung von Versuchsthieren gegen die Toxine der Typhusbacillen*. Zeitsch. f. Hyg. u. Infectionskrank., Bd. XII, H. 4.
33. Zagari e Pace. *La genesi dell'acido urico e la gotta*. Napoli, 1897; e *Il bilancio organico di un gottoso durante e fuori l'accesso*. Napoli, 1898, e Il Policlinico, 1899.
34. Enriquez et Hallion. *Sur la période d'incubation dans les empoisonnements par toxines microbiennes*. Archives de Physiol. norm. et path., n. 3, 1895.
35. Guinard et Artand. *Sur la période latente des empoisonnements par iniections intraveneuses de toxines microbiennes*. Compt. rend. Soc. de Biol., T. 47, p. 137-139, 1896.
36. Charrin. *Le modificazioni degli scambi. Il tipo nutritivo dell'immunità* (XII Congr. intern. di Mosca). Rif. med., v. III, p. 802, 1897.

*Intossicazione fugace, n*

TABELLA I.

| DATA | Peso | Temperatura | | Cibo | | Feci | | | Urine | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Quantità | N corrispondente | Fresche | | N corrispondente | Quantità | P. S. |
| 1898 | | M. | S. | | | | | | | |
| 25-26 settem. | gm. 1920 | — | | Cavoli gr. 600 | 2. 2692 | gm. 8. 0 | f. s. gm. 10. 42 *pro die* | 0. 3537 | cc. 260 | 1006 |
| 26-27 » | » 2005 | — | | Id. | 2. 2692 | » 20. 0 | | 0. 3537 | 370 | 1019 |
| 27-28 » | » 2030 | — | | Id. | 2. 2692 | » 7. 2 | | 0. 3537 | 440 | 1015 |
| 28-29 » | » 2040 | — | | Id. | 2. 2692 | » 3. 0 | | 0. 3537 | 450 | 1015 |
| 29-30 » | » 1970 | — | | Id. | 2. 2692 | » 23. 0 | | 0. 3537 | 580 | 1015 |
| 30-1° ottobre | » 2105 | 39. 2 | 38. 9 | Id. | 2. 2692 | » 5. 5 | | 0. 3537 | 380 | 1015 |
| 1-2 » | » 2010 | 39. 8 | 39. 6 | Id. | 2. 2692 | » 22. 5 | | 0. 3537 | 435 | 1015 |
| *Medie* . . | gm. **2040** | — | | Cavoli gr. **600** | **2. 2692** | gm. **12. 74** | | **0. 3537** | **416** | **1014.** |
| 2-3 ottobre | » 2140 | 40 | 39. 7 | Id. 600 | 2. 2692 | » 3. 7 | feci secche gm. 9. 8 *pro die* | 0. 0794 | 400 | 1015 |
| 3-4 » | » 1985 | 40. 2 | 39. 8 | Id. 600 | 2. 2692 | » 11. 0 | | 0 1989 | 330 | 1015 |
| 4-5 » | » 2060 | 40 | 39. 9 | Id. 340 | 1. 2858 | » 14. 0 | | 0. 1989 | 143 | 1019 |
| 5-6 » | » 1980 | 40. 9 | 40. 8 | Id. 575 | 2. 1746 | » 24. 0 | | 0. 1989 | 320 | 1022 |
| 6-7 » | » 1900 | 40. 3 | 40. 2 | Id. 543 | 2. 0536 | » 6. 5 | | 0. 1989 | 390 | 1018 |
| 7-8 » | » 1970 | 40. 4 | 40. 5 | Id. 583 | 2. 2049 | » 0. 2 | | 0. 1989 | 200 | 1015 |
| 8-9 » | » 1930 | 40. 2 | 40. 6 | Id. 600 | 2. 2692 | » 11. 0 | | 0. 1989 | 460 | 1015 |
| 9-10 » | » 1940 | 40. 3 | 40. 2 | Id. 600 | 2. 2692 | » 4. 5 | | 0. 1989 | 400 | 1017 |
| *Medie* . . | gm. **1988** | — | | Id. **555** | **2. 0994** | gm. **9. 3** | | **0. 1839** | **330** | **1017** |
| 10-11 ottobre | » 1960 | 39. 9 | 40 | Id. 600 | 2. 2692 | » 18. 0 | f. s. gm. 9. 8 *p. d.* | 0. 1989 | 450 | 1015 |
| 11-12 » | » 2035 | 39. 8 | 39. 9 | Id. 600 | 2. 2692 | » 2. 5 | | 0. 1989 | 235 | 1015 |
| 12-13 » | » 2030 | 39. 8 | 39. 6 | Id. 600 | 2. 2692 | » 19. 4 | | 0. 1989 | 600 | 1017 |
| *Medie* . . | gm. **2001** | — | | Id. **600** | **2. 2692** | gm. **13. 3** | | **0. 1989** | **428** | **1015.** |

*rtale, per tossina difterica.*

| N totale | Cl | Bilancio: N assorbito | N eliminato | Differenza | Iniezioni | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 0920 | 3.2890 | 1.9155 | 1.0920 | + 0.8230 | | |
| 2.4864 | 5.2725 | 1.9155 | 2.4864 | — 0.5709 | | |
| 2.0636 | 4.9940 | 1.9155 | 2.0636 | — 0.1481 | | |
| 2.9925 | 4.0050 | 1.9155 | 2.9925 | — 1.0770 | | |
| 1.4616 | 3.6540 | 1.9155 | 1.4616 | + 0.4539 | | |
| 2.0748 | 3.9520 | 1.9155 | 2.0748 | — 0.1593 | | |
| 1.5225 | 3.1755 | 1.9155 | 1.5225 | + 0.3860 | | |
| **1.9562** | **4.0488** 9.7 °/oo | **1.9155** | **1.9562** | — **0.0407** | | |
| | | | | | cmc. 0.1 di tossina difterica = 0.048 per kg. | |
| 2.0160 | 3.1600 | 2.1898 | 2.0160 | + 0.1738 | | |
| 0.8547 | 2.2770 | 2.0703 | 0.8547 | + 1.2156 | | Traccia d'albumina e uroeritrina nelle urine. |
| 0.5705 | 1.1154 | 1.0869 | 0.5705 | + 0.5164 | | Cibo rifiutato gm. 260. Nelle urine albumina, uroeritrina. |
| 2.1280 | 2.5440 | 1.9757 | 2.1280 | — 1.0523 | | Cibo rifiutato gm. 25. Urine come sopra. |
| 1.7199 | 3.9390 | 1.8547 | 1.7199 | + 0.1348 | | Cibo rifiutato gm. 57. Nelle urine gm. 0.5 °/oo di albumina, senza cilindri: uroeritrina. |
| 0.6160 | 2.7000 | 2.0060 | 0.6160 | + 1.3900 | | Cibo rifiutato gm. 17. Albumina gm. 1 °/oo: uroeritrina. |
| 1.3846 | 4.3700 | 2.0703 | 1.3846 | + 0.6857 | | Albumina gm. 0.05 °/oo: uroeritrina. |
| 1.2040 | 2.5200 | 2.0703 | 1.2040 | + 0.7663 | | Albumina ed uroeritrina traccie. |
| **1.3117** | **2.8281** 8.5 °/oo | **1.9155** | **1.3117** | + **0.6038** | | |
| 0.9450 | 4.3875 | 2.0703 | 0.9450 | + 1.1253 | | |
| 0.4277 | 1.9387 | 2.0703 | 0.4277 | + 1.5426 | | |
| 2.9400 | 3.5700 | 2.0703 | 2.9400 | — 0.8697 | | |
| **1.4375** | **3.2987** | **2.0703** | **1.4375** | + **0.6328** | | |

*Intossicazione acuta n*

TABELLA II.

| DATA | Peso | Cibo | | | Feci | | | | Urine | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Quantità | N corrisp. | Cl corrisp. | Fresche | | N corrisp. | Cl corrisp. | Quantità | P. S. | N totale | Cl |
| 1899 27-28 genn. | 2020 | Cavoli gm. 600 | 2. 2692 | 7. 2342 | 2. 0 | f. s. gm. 7. 014 *p. d.* | 0. 2184 | 0. 2805 | 520 | 1014 | 1. 4560 | 3. 72 |
| 28-29 » | 2060 | » 600 | 2. 2692 | 7. 2342 | 23. 5 | | 0. 2184 | 0. 2805 | 450 | 1014 | 1. 6065 | 3. 10 |
| 29-30 » | 2000 | » 600 | 2. 2692 | 7. 2342 | 10. 5 | | 0. 2184 | 0. 2805 | 500 | 1012 | 1. 4000 | 2. 88 |
| 30-31 » | 2120 | » 600 | 2. 2692 | 7. 2342 | 9. 0 | | 0. 2184 | 0. 2805 | 505 | 1013 | 1. 4847 | 2. 97 |
| 31-1° febbr. | 2090 | » 600 | 2. 2692 | 7. 2342 | 16. 5 | | 0. 2184 | 0. 2805 | 500 | 1015 | 1. 4350 | 1. 66 |
| *Medie* . . | **2058** | gm. **600** | **2. 2692** | **7. 2342** | **12. 3** | | **0. 2184** | **0. 2805** | **495** | **1013. 6** | **1. 4764** | **2. 86** 5. 7 °/ |
| 1-2 febbraio | 2135 | » 600 | 2. 2692 | 7. 2342 | 8. 5 | f. s. 5. 5 | 0. 1636 | 0. 2200 | 515 | 1012 | 1. 4780 | 2. 03 3. 96 °/ |
| 2-3 » | 1970 | 0 | » | 0 | 14. 5 | f. s. 8. 375 | 0. 2784 | 0. 3350 | 190 | 1013 | 0. 5586 | 0. 50 2. 6 °/ |

*Intossicazione acuta n*

TABELLA III.

| DATA | Peso | Cibo | | | Feci | | | | Urine | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Quantità | N corrisp. | Cl corrisp. | Fresche | | N corrisp. | Cl corrisp. | Quantità | P. S. | N totale | Cl |
| 1899 18-19 genn. | 1910 | Cavoli gm. 600 | 2. 2692 | 7. 2342 | 13. 5 | f. s. 8. 69 *pro die* | 0. 3103 | 0. 3911 | 620 | 1012 | 1. 7794 | 2. 92 |
| 19-20 » | 1980 | » 600 | 2. 2692 | 7. 2342 | 18. 0 | | 0. 3103 | 0. 3911 | 540 | 1015 | 1. 7766 | 2. 52 |
| 20-21 » | 1860 | » 600 | 2. 2692 | 7. 2342 | 9. 5 | | 0. 3103 | 0. 3911 | 490 | 1015 | 0. 9261 | 2. 45 |
| 21-22 » | 1890 | » 600 | 2. 2692 | 7. 2342 | 14. 5 | | 0. 3103 | 0. 3911 | 525 | 1016 | 2. 1682 | 2. 03 |
| *Medie* . . | **1910** | gm. **600** | **2. 2692** | **7. 2342** | **13. 8** | | **0. 3103** | **0. 3911** | **543** | **1014. 5** | **1. 6625** | **2. 48** 4. 5 °/ |
| 22-23 genn. | 1900 | » 445 | 1. 6829 | 5. 3653 | 8. — | f. s. 5. 7 | 0. 0877 | 0. 1425 | 270 | 1014. 5 | 1. 1907 | 1. 33 4. 9 °/ |
| 23 » | 1860 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 20 | — | 0. 0750 | — |

*e per tossina difterica.*

| $P_2O_5$ | Bilancio N assorbito | Bilancio N eliminato | Bilancio Differenza | Bilancio Cl introdotto | Bilancio Cl eliminato | Bilancio Differenza | Iniezioni | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.0520 | 2.0508 | 1.4560 | + 0.5948 | 7.2342 | 3.1493 | + 4.0849 | | Nell'urina del 2-3 febbraio 1.5 °/oo di albumina, senza cilindri. L'animale ha rifiutato tutto il cibo. Muore alle 9 del giorno 3 febbraio. |
| 0.0315 | 2.0508 | 1 6065 | + 0.4443 | 7.2342 | 3.1493 | + 4.0849 | | |
| 0.0550 | 2.0508 | 1.4000 | + 0.6508 | 7.2342 | 3.1493 | + 4.0849 | | |
| 0.0505 | 2.0508 | 1.4847 | + 0.5661 | 7.2342 | 3.1493 | + 4.0849 | | |
| 0.0500 | 2.0508 | 1.4350 | + 0.6158 | 7.2342 | 3.1493 | + 4.0849 | | |
| **0.0478** | **2.0508** | **1.4764** | **+ 0.5744** | **7.2342** | **3.1493** | **+ 4.0849** | cmc. 1 di tossina difterica = 0.478 per kg. | |
| 0.0412 | 2.1056 | 1.4780 | + 0.6276 | 7.2342 | 2.2594 | + 4.9748 | | |
| 0.0912 | 0 | 0.8370 | — 0.8370 | 0 | 0.8442 | — 0.8442 | | |

*le per tossina difterica.*

| $P_2O_5$ | Bilancio N assorbito | Bilancio N eliminato | Bilancio Differenza | Bilancio Cl introdotto | Bilancio Cl eliminato | Bilancio Differenza | Iniezioni | Oss rvazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.0744 | 1.9589 | 1.7794 | + 0.1795 | 7.2342 | 2.8762 | + 4.3580 | | L'animale muore alle 5 pom. del 23, cioè dopo 30 ore dall'iniezione, senza avere preso cibo, nè lasciato feci: solo 20 cmc. di urina. |
| 0.0702 | 1.9589 | 1.7766 | + 0 1823 | 7.2342 | 2.8762 | + 4.3580 | | |
| 0.0245 | 1.9589 | 0.9261 | + 1.0328 | 7.2342 | 2.8762 | + 4.3580 | | |
| 0.0735 | 1.9589 | 2.1682 | — 0.2093 | 7.2342 | 2.8762 | + 4 3580 | | |
| **0.0556** | **1.9589** | **1.6625** | **+ 0.2964** | **7.2342** | **2.8762** | **+ 4.3580** | cmc. 3.78 = 2 per kg. | |
| 0.0297 | 1.5952 | 1.1907 | + 0.4045 | 5.3653 | 1.1967 | + 4.1686 | | |
| — | 0 | 0.0750 | — 0.0750 | — | 0 | — | | |

*Intossicazione cronica no*

TABELLA **IV**.

| DATA | Peso | Cibo | | Feci | | Urin | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Quantità | N corrisp. | Fresche | N corrisp. | Quantità | P. S. | N totale |
| 10-11 dicembre 1898 | 2330 | Cavoli gm. 600 | 2. 2692 | 25. 0 (f.s. gm. 10.2 *p. d.*) | 0. 3223 | 635 | 1011 | 2. 9337 |
| 11-12 » » | 2340 | » 600 | 2. 2692 | 3. 8 | 0. 3223 | 500 | 1012 | 1. 3300 |
| 12-13 » » | 2350 | » 600 | 2. 2692 | 16. 9 | 0. 3223 | 710 | 1013 | 1. 9383 |
| *Medie* . . . | **2340** | » **600** | **2. 2692** | **15. 2** | **0. 3223** | **615** | **1012** | **2. 0673** 3. 3 ‰ |
| 13-14 dicembre 1898 | 2345 | » 600 | 2. 2692 | 9. 9 (f.s. 8.35 *p. d.*) | 0. 2513 | 480 | 1012 | 0. 8904 |
| 14-15 » » | 2405 | » 600 | 2. 2692 | 16. 9 | 0. 2513 | 290 | 1016 | 1. 9082 |
| 15-16 » » | 2470 | » 588 | 2. 2238 | 9. 5 (f.s. 9.2 *p. d.*) | 0. 1481 | 470 | 1013 | 2. 9281 |
| 16-17 » » | 2430 | » 600 | 2. 2692 | 22. 2 | 0. 1481 | 660 | 1014 | 1 2243 |
| *Medie* . . . | **2412** | » **597** | **2. 2578** | **14. 6** | **0. 1997** | **475** | **1013** | **1. 7377** 3. 6 ‰ |
| 17-18 dicembre 1898 | 2380 | » 595 | 2. 2502 | 22 (f.s. 13. 6 *p. d.*) | 0. 1570 | 600 | 1014 | 1. 9110 |
| 18-19 » » | 2385 | » 530 | 2. 0044 | 30 | 0. 1570 | 500 | 1014 | 1. 0850 |
| 19-20 » » | 2200 | » 493 | 1. 8645 | 2. 7 (f. s. 1. 785 *p. d.*) | 0. 0262 | 500 | 1015 | 2. 1000 |
| 20-21 » » | 2250 | » 560 | 2. 1179 | 1. 5 | 0. 0262 | 370 | 1015 | 1. 1655 |
| *Medie* . . . | **2303** | » **544** | **2. 0592** | **14. 05** | **0. 0916** | **492** | **1014** | **1. 5653** 3. 1 ‰ |

*…rtale per tossina tifica.*

| Cl | $P_2O_5$ | Bilancio N assorbito | N eliminato | Differenza | Iniezioni | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|
| …3. 9687 | 0. 1587 | 1. 9469 | 2 9337 | — 0. 9868 | | |
| …3. 1750 | 0. 0250 | 1. 9469 | 1. 3300 | + 0. 6169 | | |
| …3. 6565 | 0. 0710 | 1. 9469 | 1. 9383 | + 0. 0086 | | |
| **…3. 6000** …5 8 ‰ | 0. 0849 0. 13 ‰ | **1. 9469** | **2. 0673** | **— 0. 1204** | | |
| | | | | | cmc. 0. 235 =0. 1 per kg. | |
| …2. 9280 | 0. 0552 | 2. 0179 | 0. 8904 | + 1. 1275 | | |
| …1. 2905 | 0 0290 | 2. 0179 | 1. 9082 | + 0. 1097 | | |
| …4. 7470 | 0. 0235 | 2. 0757 | 2. 9281 | — 0. 8524 | | Cibo rifiutato gm. 12. - Nelle urine nessun elemento chimico patologico. |
| …6. 3030 | 0. 0396 | 2. 1211 | 1. 2243 | + 0. 8968 | | |
| **…3. 8171** …8. 0 ‰ | **0. 0368** 0. 07 ‰ | **2. 0581** | **1. 7377** | **+ 0. 3204** | | |
| | | | | | cmc. 0. 486 =0. 2 per kg. | |
| …3. 8400 | 0. 0300 | 2. 0932 | 1. 9110 | + 0. 1822 | | Cibo rifiutato gm. 5. |
| …3. 7000 | 0. 0500 | 1. 8474 | 1. 0850 | + 0. 7624 | | Id. id. 70. |
| …3. 1750 | 0. 0500 | 1. 8383 | 2 1000 | — 0. 2617 | | Id. id. 107. |
| …3. 3300 | 0. 0296 | 2. 0917 | 1. 1655 | + 0 9262 | | Cibo rifiutato gm. 40. La coniglia abortisce: i feti pesano gm. 100. Nelle urine albumina gm. 1/4 ‰ e sangue. |
| **…3. 5112** …7. 1 ‰ | **0. 0399** 0. 08 ‰ | **1. 9676** | **1. 5653** | **+ 0. 4023** | | |

*Intossicazione cronica n*

TABELLA V.

| DATA | Peso | Cibo | | Feci | | Uri | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Quantità | N corrisp. | Fresche | N corrisp. | Quantità | P. S. | N totale |
| 30-31 dicemb. 1898 | 1920 | Cavoli gm. 600 | 2. 2692 | 15. 5 (f. s. gm. 10.86 *p. d.*) | 0. 3269 | 400 | 1015 | 1. 7640[illegible] |
| 31-1 gennaio 1899 | 2030 | » 600 | 2. 2692 | 3. 5 | 0. 3269 | 330 | 1015 | 1. 3860[illegible] |
| 1-2 » » | 1980 | » 600 | 2. 2692 | 15. 5 | 0. 3269 | 460 | 1015 | 1. 6422[illegible] |
| 2-3 » » | 1980 | » 600 | 2. 2692 | 29. 5 | 0. 3269 | 405 | 1017 | 1. 3608[illegible] |
| *Medie* . . . | **1977** | » **600** | **2. 2692** | **16. 0** | **0. 3269** | **398** | **1014** | **1. 5382**[illegible] 3. 8 ‰ |
| 3-4 gennaio 1899 | 1870 | » 600 | 2. 2692 | 31. 0 (f. s. gm. 11.6 *p. d.*) | 0. 3824 | 670 | 1014 | 1. 9698[illegible] |
| 4-5 » » | 1900 | » 600 | 2. 2692 | 15. 5 | 0. 3824 | 550 | 1013 | 1. 7710[illegible] |
| 5-6 » » | 1925 | » 600 | 2. 2692 | 15. 0 | 0. 3824 | 660 | 1014 | 2. 217[illegible] |
| 6-7 » » | 1950 | » 600 | 2. 2692 | 11. 5 | 0. 3824 | 600 | 1015 | 1. 806[illegible] |
| *Medie* . . . | **1911** | » **600** | **2. 2692** | **18. 2** | **0. 3824** | **620** | **1014** | **1. 9411**[illegible] 3. 1 ‰ |
| 7-8 gennaio 1899 | 1870 | » 350 | 1. 3237 | 27. 5 (11.05) | 0. 5027 | 175 | 1017 | 1. 1392[illegible] |
| 8-9 » » | 1780 | » 460 | 1. 7397 | 4. 5 (3.2) | 0. 0532 | 64 | 1018 | 0. 3404[illegible] |
| 9-10 » » | 1770 | » 520 | 1. 9666 | 0 | 0 | 390 | 1016 | 2. 457[illegible] |
| 10-11 » » | 1810 | » 570 | 2. 1557 | 1. 7 | 0. 0427 | 140 | 1017 | 0. 774[illegible] |
| *Medie* . . . | **1807** | » **475** | **1. 7964** | **8. 4** | **0. 1496** | **192** | **1017** | **1. 177**[illegible] 6. 1 ‰ |
| 11-12 gennaio 1899 | 1940 | » 600 | 2. 2692 | 39. 7 (18. 925) | 0. 6822 | 550 | 1013 | 1. 540[illegible] |
| 12-13 » » | 1920 | » 600 | 2. 2692 | 3. 7 (2. 8) | 0. 0602 | 345 | 1012 | 0 917[illegible] |
| 13-14 » » | 1875 | » 600 | 2. 2692 | 15. 5 (f. s. 6. 1) | 0. 1836 | 420 | 1013 | 1. 293[illegible] |
| 14-15 » » | 2030 | » 600 | 2 2692 | 6. 5 | 0. 1836 | 300 | 1014 | 0. 945[illegible] |
| *Medie* . . . | **1941** | » **600** | **2. 2692** | **16. 3** | **0. 2774** | **403** | **1013** | **1. 174**[illegible] 2. 9 ‰ |

*rtale per tossina tifica.*

| Cl | $P_2O_5$ | Bilancio N assorbito | N eliminato | Differenza | Iniezioni | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 3840 | 0.0480 | 1.9423 | 1.7640 | + 0.1783 | | |
| 2.1780 | 0.0363 | 1.9423 | 1.3860 | + 0.5563 | | |
| 2.6120 | 0 0552 | 1.9423 | 1.6422 | + 0.3001 | | |
| 2.8998 | 0.0607 | 1 9423 | 1.3608 | + 0.5815 | | |
| **2.5184** 6.3 °/₀₀ | **0.0500** 0.12 °/₀₀ | **1 9423** | **1.5382** | **+ 0.4041** | cmc. 3.16 = 1.6 per kg. | |
| 4.6096 | 0 0402 | 1.8868 | 1.9698 | — 0.0830 | | |
| 3.5640 | 0.0770 | 1.8868 | 1.7710 | + 0.1158 | | |
| 4.5408 | 0.0790 | 1.8868 | 2.2176 | — 0.3308 | | |
| 3.8400 | 0.0600 | 1.8868 | 1.8060 | + 0 0808 | | |
| **4 1386** 6.6 °/₀₀ | **0.0640** 0.1 °/₀₀ | **1.8868** | **1.9411** | **— 0.0543** | cmc. 6.24 = 3.2 per kg. | |
| 0.9380 | 0.0175 | 0.8210 | 1.1392 | — 0.3182 | | Traccia d'albumina nelle urine - Cibo rifiutato gm. 250. |
| 0.4544 | incalcolabile | 1.6865 | 0.3404 | + 1.5461 | | Cibo rifiutato gm. 140. |
| 1.8564 | 0.0624 | 1.9666 | 2.4570 | — 0.4904 | | Id. 80. |
| 0.8624 | 0.0126 | 2.1130 | 0.7742 | + 1.3388 | | Id. 30. |
| **1 0278** 5.3 °/₀₀ | — | **1 6467** | **1.1777** | **+ 0.4690** | | |
| 2 9700 | 0.0550 | 1.5870 | 1.5400 | + 0.0470 | | |
| 1.6836 | 0.0345 | 2.2090 | 0.9177 | + 1.2913 | | |
| 3.0072 | 0.0336 | 2.0856 | 1.2936 | + 0.7920 | | |
| 1.5240 | 0.0300 | 2.0856 | 0.9450 | + 1.1406 | | |
| **2.2962** 5.6 °/₀₀ | **0.0382** 0.09 °/₀₀ | **1.9918** | **1.1740** | **+ 0.8178** | | |

III.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
diretta dal Prof. A. MURRI

# Sulla comparsa dei globuli rossi colorabili a fresco col bleu di metilene nel sangue delle gravi anemie

Osservazioni del Dott. **VITTORIO BELLI**.

In questa Clinica medica il POGGI (1) sin dal 1895 indicava una speciale reazione di un corpuscolo nel sangue delle anemie gravi, avente la proprietà di colorarsi a fresco col solo bleu di metilene.

Un tale fatto, oltre che essere interessante dal punto di vista clinico, lo è pure dal punto di vista istologico, perchè, se si erano eseguite colorazioni a secco dall'EHRLICH, dal MARAGLIANO e dal GABRITSCHEWSKY, nessuno era riuscito mai a colorare a fresco i globuli rossi del sangue.

Il POGGI si è servito di una soluzione di cloruro di sodio all'uno per cento, tinta col bleu di metilene al mezzo per mille. Presi 5 cmc. di tale soluzione colorante in un tubetto, vi faceva cadere un paio di goccie del sangue da esaminare, tratto con puntura dal polpastrello di un dito, e dopo circa 6 ore, decantato il liquido, esaminava al microscopio il sangue depositato al fondo del tubetto.

Poco dopo la pubblicazione delle sue ricerche, tre altri autori confermarono il reperto: i dottori BIDONE e GARDINI (2) della Clinica ostetrica di questa Università, ed il dottor JOVANE (3) dell'Università di Napoli.

La costanza con cui si rinvengono nelle anemie gravi i corpuscoli colorati del Poggi, e la spiegazione di un valore clinico non indifferente che egli ne ha data, hanno reso questo esame di un'utilità pratica per la diagnosi e la prognosi di certi stati patologici del sangue, pari a quella dell'emometria e della citometria.

Il POGGI dà una spiegazione sul meccanismo con cui questi elementi patologici si producono; parla delle condizioni di grave anemia, nelle quali questi

---

(1) POGGI G. *Di una nuova specie di corpuscolo rosso nel sangue delle anemie gravi.* Il Policlinico, 1° febbraio-1° marzo 1898.

(2) BIDONE E. e GARDINI P. L. *Le emazie e l'emoglobina della gravida e del feto.* Atti della Società italiana di ostetricia e ginecologia, vol. V, 1898. — BIDONE E. *Differenze fra sangue fetale e sangue materno nelle anemie gravi delle gestanti.* La Riforma medica, anno XIV, aprile 1898.

(3) JOVANE A. *La colorazione dei corpuscoli rossi del sangue dei bambini con l'azzurro di metilene e suo valore clinico.* La Pediatria, n. 2, 1899.

globuli colorabili compaiono in circolo, e dice che la scomparsa loro indica un grande passo verso il miglioramento dell'anemia stessa, giacchè con ciò il processo dell'ematopoiesi accennerebbe a riordinarsi; tratta pure delle cause che ne farebbero aumentare il numero e del succedersi delle forme parzialmente colorate a quelle colorate totalmente; parla del variare in numero ed in intensità di colorazione di questi elementi nei diversi periodi della malattia, ma non fa cenno alcuno delle oscillazioni a cui vanno soggetti nelle varie ore del giorno.

Nel praticare appunto questo genere di esami nel laboratorio di questa Clinica medica mi fu dato osservare che detti globuli, anche quando esistano nel sangue in grande numero, sono suscettibili di scomparire affatto e ricomparire nel corso della giornata.

Mi venne da principio il dubbio che tale incostanza della colorazione potesse dipendere da qualche inesattezza e modificazione nella tecnica dell'esame. Provai allora a raccogliere il sangue col dito immerso nella soluzione colorante, in modo che non si trovasse, come comunemente avviene, esposto all'aria prima di venire a contatto col liquido, e non ne potesse così subire l'influenza; contemporaneamente raccoglievo sangue rimasto qualche minuto esposto all'aria, e non trovai all'esame microscopico alcuna differenza sensibile nel numero e nel grado di colorazione dei globuli. Adoperai tubetti a fondo ristretto ed altri a base assai larga, per vedere se, aumentando la superficie della goccia di sangue messa a contatto per varie ore col liquido colorante, aumentasse anche il numero dei globuli colorati; ma alla numerazione non trovai differenza alcuna. Raccolsi allora il sangue, facendo con ogni precauzione colare la goccia conglobata al fondo del recipiente, ed in altro tubetto, raccolto il sangue, agitavo fortemente la soluzione per distaccare bene i globuli gli uni dagli altri, in modo che tutti egualmente venissero a contatto del liquido, resi liberi dalla sostanza fibrinosa che li tiene uniti e sovrapposti. Provai anche a raccogliere il sangue in soluzioni a 37°, e mantenute a tale temperatura nel termostato per 6 ore, mettendolo in rapporto con altro posto in soluzioni a temperatura dell'ambiente, per vedere se la temperatura avesse influenza sulla colorabilità dei globuli.

Tutte queste esperienze feci con esito negativo, per cui dovetti persuadermi che l'alternarsi nel sangue di questi elementi colorabili non è un fatto dovuto ad errore di tecnica nell'esame, ma ad una causa inerente alla qualità e costituzione dei globuli, e non deve quindi ricercarsi nelle manipolazioni subite dal sangue, ma con tutta probabilità in quel meccanismo pel quale questi elementi si producono nell'organismo stesso.

Potrei citare un numero notevole di osservazioni, ma lascio di farlo, perchè a nulla servirebbero, rassomigliandosi i casi tutti perfettamente. Citerò quelle soltanto che sono necessarie ad illustrare i fatti di cui mi occupo.

Osservazione I. — Vecchietti Comenda, di anni 24, affetta da anemia da gravidanza, entrata in clinica il 12 novembre 1898; ha 12 di emoglobina all'emometro di Fleischl e 868,000 globuli rossi per mmc. Alle ore 8 ha numerosissime le forme microcitiche intensamente colorate; alle ore 15 le forme colorate mancano assolutamente.

OSSERVAZIONE II. — Bellotti Virginia, di anni 18, clorotica.
Emoglobina 20; globuli rossi 2,542,000 per mmc.

*12-13 novembre 1898.*

Ore 15. Numerose le forme colorate in bleu con discreta intensità.
Ore 18. Mancano intieramente le forme colorate.
Ore 21. Numerose le forme leggermente colorate.
Ore 1. Molte le forme di microciti colorate con intensità media.
Ore 5. Poche forme colorate intensamente in bleu.

| OSSERVAZIONE III. — Vecchietti Comenda, d'anni 24. | OSSERVAZIONE IV. — Fontana Cesira, d'anni 19. |
| --- | --- |
| *19 dicembre 1898.* | |
| Emoglobina 35; corpuscoli rossi 2,108,000. | Emoglobina 35; corpuscoli rossi 2,619,000. |
| Ore 9. Molti globuli colorati con discreta intensità. | Globuli perfettamente incolori. Solo rarissimi microciti colorati intensamente. |
| Ore 10. Mancano assolutamente le forme colorate. | Molti globuli leggermente colorati, parecchi colorati intensamente. |
| Ore 11. 30. Molti globuli leggermente colorati. | Molti globuli colorati leggermente, pochi intensamente. |
| Ore 13. 30. Moltissimi globuli con lieve tinta verdastra, rari colorati intensamente. | Molti globuli colorati lievemente. |
| Ore 15. Molte forme leggermente, parecchie intensamente colorate. | Globuli perfettamente incolori. |
| Ore 17. Molte forme leggermente colorate, rare colorate intensamente. | Molto forme leggermente colorate, rare colorate intensamente. |
| *20 dicembre.* | |
| Ore 9. Corpuscoli perfettamente incolori. | Molti globuli colorati leggermente. |
| Ore 10. Molte forme discretamente colorate. | Molti globuli colorati mediocremente, pochi intensamente. |
| Ore 11. 30. Molte forme scarsamente colorate. | Molti globuli colorati leggermente. |
| Ore 13. 30. Parecchi corpuscoli con lieve colorazione, pochi colorati intensamente. | Mancano affatto le forme colorate. |
| Ore 15. Globuli con leggera colorazione verdastra. | Mancano le forme colorate. |
| Ore 17. Molti corpuscoli discretamente colorati, parecchi colorati intensamente. | Molti corpuscoli colorati discretamente. |

---

*NB.* — Per dare un valore più preciso a certe espressioni un po' vaghe che sostituiscono la numerazione dei globuli colorati, per la quale sarebbe richiesto troppo dispendio di tempo, si noti che ho voluto significare con moltissimi circa i 2/3 dei globuli, con molti fra 1/2 e 1/3, con parecchi sotto 1/3, e con pochi rari e rarissimi, la presenza di pochi o rari globuli colorati in ogni campo di microscopio, o la presenza di uno di essi ogni parecchi campi passati sotto l'osservazione.

Così riguardo all'intensità di colorazione mi sono generalmente servito di espressioni in questo ordine: intensamente, discretamente, mediocremente, poco colorato; dicendo poi leggera o lieve colorazione il primo grado di colorito bleu assai pallido.

Osservazione V. — N. N., leucemica.
Emoglobina 55; corpuscoli rossi 3,465,000.

| *19 dicembre 1898.* | *20 dicembre 1898.* |
| --- | --- |
| Ore 9. — | Rarissimi corpuscoli intensamente colorati. |
| Ore 10. Molte forme discretamente colorate. | Mancano affatto i globuli colorati. |
| Ore 11. 30. Molte forme leggermente colorate, poche intensamente. | Molti corpuscoli leggermente colorati, parecchi colorati intensamente. |
| Ore 13. 30. Pochi globuli intensamente colorati. | Mancano i corpuscoli colorati. |
| Ore 15. Mancano affatto i globuli colorati. | Molti globuli colorati leggermente, pochi intensamente. |
| Ore 17. Mancano i globuli colorati. | Molti corpuscoli colorati discretamente, parecchi intensamente. |

Osservazione VI. — Vecchietti Comenda, come sopra.

*22 dicembre 1898.*

Ore 9. 45. Rarissime le forme colorate con intensità, moltissime con lieve colorazione verdastra.

Ore 10.15. Molti globuli mediocremente colorati.

Ore 11. Molti globuli mediocremente colorati.

Alle ore 11. 20 si pratica una iniezione di 5 cgr. di citrato di ferro ammoniacale verde di Merck in una vena.

Ore 11. 30. Molti globuli mediocremente, pochi intensamente colorati.

Ore 11.45. Molti globuli leggermente colorati, pochi colorati discretamente.

Ore 12.45. Molti globuli con lieve colorazioue giallo-verdastra.

Ore 14. Molti globuli colorati lievemente, pochi con discreta intensità.

Alle ore 16 si pratica una seconda iniezione endovenosa di citrato di ferro ammoniacale.

Ore 17. 30. Rari i globuli discretamente e intensamente colorati, molti a colorazione giallo-verdastra.

Osservazione VII. — Bortolotti Adelaide, clorotica-cardiaca.
Emoglobina 45; corpuscoli rossi 4,185,000.

| *27 gennaio 1899.* | *28 gennaio 1899.* |
| --- | --- |
| Ore 8. Parecchi globuli discretamente colorati. | Parecchi globuli colorati discretamente, pochi intensamente. |
| Ore 11. Molti globuli colorati leggermente, pochi discretamente. | Parecchi globuli colorati leggermente, rari intensamente. |
| Ore 14. Molti globuli leggermente colorati. | Rari globuli colorati discretamente e intensamente. |
| Ore 17. Parecchi globuli discretamente colorati. | Parecchi globuli mediocremente e intensamente colorati. |

Osservazione VIII. — Zambelli Leopolda, di anni 20.
Emoglobina 35; corpuscoli rossi 2,852,000.

*21 febbraio 1899.*

Ore 9. Mancano affatto i globuli colorati.
Ore 12. Moltissimi globuli mediocremente colorati.
Ore 15. Rari globuli molto intensamente colorati.
Ore 18. Molti globuli discretamente colorati.

*22 febbraio.*

Ore 9. Pochi globuli mediocremente colorati.

Ore 10. 30. Pochi globuli colorati piuttosto intensamente.

Alle ore 11 si è praticata un'iniezione endovenosa di 4 cgr. di citrato di ferro ammoniacale.

Ore 12. Rarissimi globuli colorati intensamente, parecchi con colorazione giallo-verdastra.

Ore 13. 30. Parecchi globuli intensamente colorati, gli altri incolori.

Ore 15. Parecchi globuli intensamente colorati.

Ore 17. Pochi globuli colorati discretamente, molti leggermente.

*27 febbraio.*

Emoglobina 42; corpuscoli rossi 3,527,000.

Ore 9. Pochi globuli discretamente e leggermente colorati.

Ore 10. 30. Mancano i globuli colorati.

Alle ore 11 si è praticata un'iniezione endovenosa di 5 cgr. di citrato di ferro.

Ore 12. Rari globuli mediocremente colorati.

Ore 13. 30. Molti globuli mediocremente colorati.

Ore 15. Molti globuli leggermente colorati.

Ore 16. 30. Pochi globuli discretamente colorati, parecchi con colorazione giallo-verdastra.

Ore 18. Parecchi globuli a colorazione giallo-verdastra.

OSSERVAZIONE IX. — Venturi Bianca, d'anni 21.

Emoglobina 42; corpuscoli rossi 2,945,000.

*2 giugno 1899.*

Ore 11. Pochi globuli intensamente colorati.

Ore 17. Molti globuli mediocremente e parecchi intensamente colorati.

*3 giugno.*

Ore 7. 30. Molti globuli discretamente colorati.

Ore 9. 30. Molti globuli discretamente, pochi molto intensamente colorati.

Ore 15. Molti globuli colorati leggermente, rarissimi intensamente.

Ore 17. Manca la colorazione, solo rarissimi globuli variamente colorati.

Ore 19. Manca assolutamente ogni colorazione.

*4 giugno.*

Ore 7. 30. Moltissimi globuli colorati intensamente.

Ore 9. 30. Pochissimi globuli leggermente colorati.

Ore 11. Mancano le forme colorate.

Ore 13. Molti globuli colorati leggermente, parecchi intensamente.

Ore 15. Molti globuli leggermente, parecchi discretamente colorati.

Ore 17. Molti globuli discretamente, parecchi intensamente colorati.

Ore 19. Parecchi globuli discretamente ed intensamente colorati.

*5 giugno.*

Mancano assolutamente i globuli colorati.

Molti leggermente, pochi mediocremente colorati.

Parecchi globuli discretamente colorati, rari colorati molto intensamente.

Molti globuli colorati intensamente, pochi discretamente.

Parecchi colorati discretamente, parecchi intensamente.

Parecchi globuli discretamente colorati, pochi colorati intensamente.

Moltissimi globuli discretamente colorati, rari intensamente.

*6 giugno.*

Ore 7. 30. Molti globuli leggermente e discretamente colorati, rari intensamente.
Ore 9. 30. Pochi globuli colorati con intensità varia.
Ore 11. Rari globuli intensamente colorati.
Ore 15. Molti globuli colorati con intensità varia.
Ore 17. Pochi globuli variamente colorati.
Ore 19. Pochi globuli variamente colorati.

*13 giugno.*

Emoglobina 55; corpuscoli rossi 4,588,000
Mancano le forme colorate.
Rari globuli variamente colorati.
Parecchi globuli leggermente colorati, pochi intensamente.
Parecchi leggermente colorati, rari discretamente.
Rari globuli variamente colorati.
Rari globuli intensamente colorati.

Osservazione X. — Venturi Bianca, come sopra.

*Giugno 1899.*

Emoglobina 65; corpuscoli rossi 5,022,000.
Ore 7. Moltissimi globuli colorati molto e poco intensamente.
Ore 9. Molti globuli colorati con varia intensità.
Ore 11. Rari globuli mediocremente colorati.
Ore 13. Pochi globuli discretamente colorati, molti con colorazione giallo verdastra.
Ore 15. Rarissime le forme colorate.
Ore 17. Molti globuli colorati con varia intensità.
Ore 19. Moltissime forme colorate con varia intensità.

Osservazione XI. — Dalle Vacche Bianca.

Emoglobina 32; corpuscoli rossi 4,061,000.
Moltissimi globuli, anche grandi, colorati mediocremente.
Moltissimi globuli colorati mediocremente.
Molti globuli mediocremente colorati.
Globuli incolori, poche forme parzialmente colorate e colorate intensamente.
Parecchie le forme colorate parzialmente.
Pochi globuli parzialmente colorati, gli altri incolori.
Molte forme colorate leggermente, poche mediocremente e parzialmente.

Osservazione XII. — N. N., sifilitico.
Emoglobina 65; corpuscoli rossi 4,630,000.

*1° luglio 1899.*

Ore 8. Parecchi globuli variamente colorati.
Ore 10. Mancano le forme colorate.
Ore 15. Pochi globuli leggermente colorati, rari colorati discretamente.
Ore 18. Molti globuli intensamente colorati.

Ora vediamo se e come ci è dato trovare una spiegazione di questo fenomeno. Il Murri (1) ha chiaramente dimostrato nella clorosi fatti vasomotori spiccatissimi, per cui si ha intensa ischemia cutanea ed un'eccessiva dilatazione dei vasi addominali per azione degli splancnici, e ci insegna che « basta l'influenza disordinata dei vasomotori per far cambiare lo stato del sangue e per favorire la deglobulizzazione delle clorotiche ».

(1) Prof. A. Murri. *L'azione del freddo nelle clorotiche e la fisiopatologia della clorosi.* Il Policlinico. Sez. Med., vol. I-M, fasc. 5.

Ciò potrebbe farci pensare che l'azione accessuale dei nervi vasomotori fosse causa dell'intermittente comparsa dei globuli colorabili nel sangue e ciò andrebbe anche pienamente d'accordo con la teoria emessa dal Poggi, che possiamo chiamare teoria meccanica. Egli ci dimostra come la disposizione dei vasi negli organi ematopoietici e specialmente nel midollo delle ossa, sia favorevole alla produzione dei globuli normalmente costituiti, a causa della lenta circolazione sanguigna, e come questa sia necessaria alla rigenerazione degli elementi del sangue. Per la disposizione poi a strati di questi elementi sull'endotelio delle pareti dei capillari venosi, essi sarebbero a contatto diretto con la corrente sanguigna. « Le emazie degli strati sottostanti » egli dice « ancora incomplete, non si muovono perchè forse più adese all'organo stesso di produzione, ed ancora perchè trattenute dalle altre più mature e dalla pressione che esercita nell' interno del vaso la replezione del sangue, denso com'è nelle condizioni ordinarie di corpuscoli circolanti. Io immagino che questa replezione dei vasi debba essere uno dei principali fattori che possa moderare la entrata nel torrente circolatorio degli elementi neoformati, e che l'organo ematopoietico trova in questa pienezza un freno ad un'eccessiva produzione ed un regolatore eccellente della sanguificazione medesima. Ma supponiamo per un momento che questa azione moderatrice venga a mancare, e che in quei vasi si produca una specie di vuoto ed un disturbo di circolo, come può avvenire nelle forti perdite e nelle estese emolisi. In questi casi, anche perchè la velocità della corrente può ivi crescere, saranno trascinate in circolo prima le emazie più adulte, e poi man mano le meno complete ed immature, fino ad aversi anche la venuta dei globuli nucleati, elementi nel sangue adulto del tutto primordiali ed incapaci di servire bene alla funzione respiratoria. Si opera così, per questo vuoto che si determina dalla deficienza degli elementi, una specie di succhiamento (mi si permetta il paragone) che determina il richiamo nel sangue di elementi ancora in via di formazione ed a protoplasma incompletamente modificato ».

I fatti vasomotori però, quantunque pienamente accertati nelle clorotiche, mi sembrano insufficienti a dare una giusta spiegazione dei fatti osservati, perocchè la presenza dei globuli colorabili non si limita alla sola clorosi, ma si rinviene in egual modo in pressochè tutte le anemie. Così la si è osservata nell'anemia perniciosa progressiva e nella leucemia, come in tutte quelle forme di anemie secondarie a carcinoma, ad anchilostoma, a malaria, a sifilide. Un fatto però che colpisce l'osservatore in questi esami è la maggiore o minore, ma sempre costante scarsezza del valore globulare in tutti i casi in cui si nota la colorazione a fresco dei globuli col bleu di metilene.

Questa costante deficienza del valore globulare ci induce a pensare che possa in esso risiedere la causa del colorarsi dei globuli, tanto più che, ammettendo un'ineguale distribuzione dell'emoglobina nei singoli corpuscoli, sarebbe naturale spiegare con ciò la varia intensità di colore da essi assunta. I globuli precocemente messi in circolo passando attraverso agli organi ematopoietici assumerebbero l'emoglobina resa libera dal disfacimento delle forme vecchie in via di degenerazione. Questo potere di incorporare l'emoglobina libera si esplicherebbe

fuori del circolo appropriandosi il bleu di metilene. Col diventare adulti questi globuli che in condizioni di prematurità erano venuti in circolo, verrebbe meno in essi la proprietà di assumere l'emoglobina e quindi anche la colorazione. Così si potrebbe spiegare come in date ore si abbiano molte forme colorabili che poi vanno diminuendo fino alla totale scomparsa.

Allo scopo di chiarire la possibilità ed il valore di questa supposizione ho praticate alcune esperienze onde provare con l'esame diretto del sangue, se nelle ore in cui mancano le forme colorate sia maggiore la quantità di emoglobina e quindi il valore globulare, e se coll'irrompere in circolo di grande quantità di globuli colorati, il numero totale dei corpuscoli rossi aumenti, diminuendo in proporzione il valore globulare.

Ecco il risultato degli esami del sangue ripetuti nelle diverse ore del giorno:

OSSERVAZIONE XIII. — Venturi Bianca. Dalle Vacche Bianca.

*30 giugno 1899.*

| Venturi Bianca | Dalle Vacche Bianca |
|---|---|
| Ore 12. Emoglobina 60.<br>Globuli rossi 5,084,000.<br>Mancano affatto le forme colorate. | Ore 13. Emoglobina 35.<br>Globuli rossi 5,053,000.<br>Pochi globuli totalmente e parzialmente colorati. |
| Ore 15. Emoglobina 62.<br>Globuli rossi 4,960,000.<br>Molti globuli colorati con intensità varia. | Ore 16. Emoglobina 36-37.<br>Globuli rossi 4,650,000.<br>Rari globuli totalmente e parzialmente colorati. |
| Ore 18. Emoglobina 55-60.<br>Globuli rossi 5,053,000.<br>Rari globuli intensamente colorati. | Ore 19. Emoglobina 42.<br>Globuli rossi 4,588,000.<br>Moltissimi globuli intensamente colorati. |

*1° luglio 1899.*

| Venturi Bianca | Dalle Vacche Bianca |
|---|---|
| Ore 12. Emoglobina 62.<br>Globuli rossi 5,270,000.<br>Parecchi globuli leggermente colorati. | Ore 13. Emoglobina 35-36.<br>Globuli rossi 4,650,000.<br>Rari globuli totalmente e parzialmente colorati. |
| Ore 15. Emoglobina 58-60.<br>Globuli rossi 4,991,000.<br>Mancano le forme colorate. | Ore 16. Emoglobina 35-36.<br>Globuli rossi 4,309,000.<br>Moltissimi globuli intensamente colorati. |
| Ore 18. Emoglobina 55.<br>Globuli rossi 4,805,000.<br>Mancano le forme colorate. | Ore 19. Emoglobina 37-38.<br>Globuli rossi 4,588,000.<br>Moltissimi globuli intensamente colorati. |

Il risultato degli esami suesposti sembrerebbe affatto contrario alla nostra supposizione, ma pure ci conduce a conclusioni importanti. È vero che con la mancanza di globuli colorabili corrisponderebbe una diminuzione dell'emoglobina, e con la presenza delle forme colorate in numero rilevantissimo (la metà e forse più dei globuli), una diminuzione nel numero dei globuli per mmc. di sangue, ma questo risultato è probabilmente casuale. Tenendo calcolo dell'errore inerente ai mezzi che ora possediamo per la misurazione, e di qualche lieve inesattezza negli

esami per la necessità di ripeterne parecchi in un periodo di tempo ristretto, si potrebbe forse concludere che il quantitativo di emoglobina ed il numero dei globuli rossi si mantengono pressochè costanti, vi siano o no le forme colorabili.

Ma dall'esame dell'emoglobina, che più difficilmente va soggetto ad errori, si potrebbe osservare il costante aumento di essa con l'entrata in circolo dei globuli colorabili e con l'aumento di essi, mentre la diminuzione del numero totale dei globuli rossi può attribuirsi alla grande distruzione, cui vanno soggetti durante la manualità dell'esame, quegli elementi prematuri e labili che danno il maggior contingente alla colorazione. Ma queste conclusioni, che possono sembrare in parte contraddette dalle osservazioni fatte in seguito, abbisognano di conferma.

Volli poi ricercare se e quale rapporto esistesse tra l'apparizione dei globuli colorabili e la pressione del sangue e l'aumento della velocità della corrente. A questo scopo ho praticate alcune esperienze, rilevando contemporaneamente la pressione arteriosa, il numero delle pulsazioni e la temperatura cutanea e l'ascellare, e ponendo questi dati in rapporto con la quantità di emoglobina e con la colorazione a fresco dei globuli.

Mi sono servito per rilevare la pressione arteriosa dello sfigmomanometro del Riva-Rocci, il quale va usato con molte cautele, specie per quanto riguarda l'applicazione del bracciale, perchè non dia quelle leggere oscillazioni che in uno studio comparativo potrebbero trarre in inganno. Per questo accennando ai fatti osservati mi riservo di ripetere le ricerche con la massima accuratezza, ricercando anche i rapporti possibili con la digestione, col riposo, con la fatica, col bagno, ecc., cosa che fin qui, per mancanza di tempo, non potei eseguire.

Le osservazioni fatte non permettono fino ad oggi di stabilire una teoria che abbia valido fondamento di verità, ed è perciò che, accingendomi a nuove ricerche, mi limito per ora all'osservazione dei fatti, cercando di trarne quei postulati che condurranno prima o poi alla spiegazione del fenomeno.

Possiamo quindi constatare che:

1. La presenza nel sangue dei globuli colorabili a fresco col bleu di metilene, anche nelle forme più gravi di anemie, non è costante, ma varia nelle diverse ore del giorno.

2. Nello stesso individuo tenuto in condizioni sempre eguali di vitto e di riposo, in giorni successivi la presenza e la mancanza dei globuli colorabili non si osserva nelle stesse ore, ma in ore varie senza regolarità alcuna.

3. In due individui in condizioni di sanguificazione pressochè eguale e tenuti in identiche condizioni di vitto e di riposo, nelle stesse ore si osservano condizioni differenti di colorazione del sangue.

4. Il numero dei globuli e l'intensità della colorazione non bastano a giudicare della gravità dell'anemia, dovendosi principalmente tener conto della frequenza con cui si rinvengono nelle ore varie del giorno le forme colorate.

5. La mancanza dei globuli colorabili indica miglioramento e guarigione dell'anemia, solo quando assolutamente accertata con ripetuti esami nel corso del giorno.

6. I globuli colorati si possono anche trovare in grande quantità nelle anemie secondarie a carcinoma, ad anchilostoma, a malaria, a sifilide, e con la stessa incostanza.

7. Il ferro iniettato in circolo non ha alcuna azione diretta sulla produzione delle forme colorabili.

8. La colorazione incostante verdastra dei globuli è probabilmente il prodotto dell'unione del bleu della soluzione colorante con il colorito giallo del globulo e costituisce quindi un primo grado di colorazione col bleu di metilene.

9. Questa colorazione verdastra può riscontrarsi anche nei globuli dei sani, in cui si è anche raramente osservato qualche globulo colorato intensamente; non ha quindi valore patologico.

---

# IV.

# A proposito di corea

## NOTA BIBLIOGRAFICA

del dott. ANGELO RUFFINI
Libero docente nella Regia Università di Siena.

Recentemente è apparsa su questo giornale una memoria dell'illustre professore Augusto Murri (Policlonie e coree, vol. VI-M, fasc. 12 e 13, 1899), mirante a riferire tutti i movimenti involontari coreici e mioclonici a lesioni delle zone rolandiche.

La speciale attrazione che esercita il nome del venerato Maestro su noi che avemmo la rara fortuna di essere stati suoi studenti ed allievi, spinse anche me, modesto cultore delle discipline anatomiche, a leggere e studiare questo articolo, pensato e dettato mirabilmente, come sempre accade delle opere che emanano da quella mente sublime.

Sebbene il Murri non abbia inteso di fare una completa rassegna bibliografica dei lavori fino ad ora esistenti, che si occupano delle alterazioni riscontrate nei cervelli dei coreici, ricorda però, a proposito della corea cronica o dell'Huntington, le sole osservazioni del Golgi e del Facklam. A tale proposito scrive: « Più preciso invece è il valore delle osservazioni di corea dell'Huntington, o più generalmente della corea cronica. La serie non grande di esse fu aperta, son già venticinque anni, con uno studio magistrale del Golgi. Non si può riassumere meglio il significato di queste osservazioni, che riferendo testualmente la conclusione, cui di recente giunse in un importante lavoro il Facklam: « La sede originaria della corea dell'Huntington è la corteccia del cervello ».

Siccome la splendida idea sintetica del Murri è oggi destinata certo ad avere un grande successo scientifico ed a determinare perciò una nuova corrente di idee, non che a far germogliare una nuova messe di osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche, così sarebbe desiderabile che coloro i quali in un tempo avvenire saranno per occuparsi di questo stesso soggetto si rammentino che oltre

alle due osservazioni ricordate dal Murri ne esistono delle altre, degne pur esse di una certa attenzione.

Fra queste voglio ricordare le due mie osservazioni; tanto più che otto anni prima del Facklam, io avevo scritto quasi le identiche parole, ricordate nella memoria del Murri, circa la sede delle prime e più importanti lesioni degli elementi della corteccia cerebrale che determinano gli involontari moti coreici (*Sulle alterazioni del sistema nervoso in un caso di corea minore non ereditaria in un adulto*. Bull. delle Sc. med. di Bologna, S. VII, vol. I, 1890. *Sopra una nuova forma di atrofia muscolare neuropatica riscontrata in un caso di corea cronica progressiva, con considerazioni cliniche ed anatomo-patologiche intorno al caso stesso.* Nota seconda. Bull. delle Sc. med. di Bologna, S. VII, vol. III, 1892).

Di questi miei lavori è solo necessario qui riferire alcuni brani delle conclusioni.

« Nel nostro caso adunque trattasi di una profonda atrofia di tutto il sistema nervoso, atrofia che con ogni probabilità ha in primo luogo colpito gli strati più superficiali delle cellule gangliari della corteccia, siccome quelli che si sono addimostrati fra tutte le altre parti i più alterati, e che essendosi quindi diffusa alle rimanenti parti del sistema nervoso, ha destato una iperplasia della nevroglia nella sostanza midollare dei centri e dell'endoneurio nei nervi periferici » (Prima memoria del 1890).

« Circa l'anatomia patologica della corea cronica progressiva si può quasi con certezza asserire che le alterazioni principali risiedono sulla corteccia cerebrale ».

« Onde in generale potrebbe dirsi che *le alterazioni della corea cronica consistano in una lenta e progressiva atrofia degli elementi ganglionari della zona corticale motrice, la quale si esplica con degenerazione calcare, atrofia semplice e pigmentare, disgregamento molecolare e scomparsa delle cellule nervose; alterazioni tutte che in via secondaria si diffondono al midollo (attaccandone tanto la sostanza grigia che la bianca) e da esso ai nervi periferici, alle piastre motrici ed infine anche al sistema muscolare* » (Seconda memoria del 1892).

Quando finalmente si consideri che in questo fortunatissimo caso (la corea durava da 20 anni) io esaminai, con tutta la diligenza per me possibile, la corteccia delle due regioni rolandiche, la sostanza midollare, i nuclei della base, i peduncoli, il ponte di Varolio, il midollo allungato, le diverse regioni del midollo spinale, i nervi periferici, le terminazioni nervose intramuscolari di senso e di moto e finalmente i muscoli: sterno-cleido-mastoidea, bicipite brachiale e quelli della eminenza tenare, e che in ognuna di queste parti riscontrai delle alterazioni considerevoli, si vedrà facilmente qual valore possa avere questo caso per lo studio dell'argomento che ci occupa

La oscurità dell'autore e la poca diffusione del periodico sul quale i miei lavori vennero pubblicati, hanno certamente contribuito a che ai medici ed ai clinici sieno oggi quasi completamente sconosciuti tanto il risultato di questa analisi anatomica ed il giusto valore ad essa attribuito, quanto la esatta indicazione della regione prima colpita dal processo patologico.

Lucignano, 7 gennaio 1900.



Tip. Nazionale di G. Bertero. L. Trimani, *segr. resp.*

(48)

Anno VII. Roma, 1° marzo 1900 Vol. VII-M. (fasc. 3).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.



I.

LABORATORI DELLA SANITÀ PUBBLICA
diretti dal Prof. B. GOSIO

## Sulla disinfezione degli ambienti mediante la formaldeide.

**Esperienze del Dott. C. GORINI.**

In conformità ad incarico avuto dal Ministero Interni (Divisione di sanità), io ho eseguito una serie di esperienze sulla disinfezione degli ambienti mediante la formaldeide gassosa.

Molti sono i processi ideati a questo scopo; essi si possono classificare in tre gruppi:

1. Metodi in cui la formaldeide è prodotta dalla combustione dell'alcool metilico.

2. Metodi in cui la formaldeide è sviluppata dai suoi prodotti solidi di polimerizzazione.

3. Metodi in cui la formaldeide è evaporata dalle sue soluzioni acquose.

Il primo gruppo di metodi è oramai abbandonato perchè non corrisponde alle necessità della pratica [forte costo e incertezza di dosaggio del disinfettante; poichè soltanto una parte variabile dell'alcool metilico consumato si trasforma in formaldeide (STRÜVER)].

Il secondo gruppo si riassume nell'impiego delle pastiglie di paraformio della casa Schering.

Il terzo gruppo invece comprende parecchi processi i quali diversificano fra loro per il modo con cui si è cercato di ovviare all'inconveniente che presenta la formaldeide in soluzione concentrata (formaldeide al 40 °/₀, detta comunemente *formalina* o *formolo*) di polimerizzarsi col riscaldamento, dando prodotti inattivi (triossimetilene e parafolmaldeide).

A questo scopo, alcuni non riscaldano direttamente la formalina, ma ne

svolgono la formaldeide facendovi passare una corrente di vapor acqueo (Löbinger) oppure la polverizzano mediante uno *spray* (Lingner-Schlossmann, Czaplewski, Prausnitz); altri evaporano la formalina coll'aggiunta di cloruro di calcio (*Cloroformolo* di Trillat) oppure coll'aggiunta di glicerina (*Glicoformolo* di Lingner-Schlossmann) oppure di mentolo ed alcool metilico (*Holzinolo* di Rosemberg); altri infine impiegano soluzioni attenuate di formalina (Czaplewski, Flügge, Prausnitz).

Siccome io intendevo studiare la questione dal punto di vista eminentemente pratico, mi limitai ad esperimentare coi tre processi che si presentano come più raccomandabili per la maggiore semplicità.

Essi sono:

1. Il *processo Schering* che impiega paraformio solido;

2. Il *processo Trillat* che impiega formaldeide in soluzione concentrata (40 °/₀ o *formalina*);

3. Il *processo Flügge* che impiega formaldeide in soluzione attenuata (8 °/₀ circa).

Ecco in breve in che consistono i tre processi.

Il processo Schering consiste nella volatilizzazione di pastiglie di paraformio entro un apparecchio speciale detto « Esculapio » riscaldato ad alcool.

Ogni pastiglia corrisponde ad 1 grammo di formaldeide; ogni apparecchio è misurato per gazificare un maximum di 250 pastiglie consumando (qualunque sia il numero delle pastiglie) 350 cmc. di alcool a 85 °/₀. L'apparecchio vien posto nell'interno del locale da disinfettare, possibilmente al disopra di un tavolo o d'una stufa o di altro supporto, al sicuro da pericoli di incendio; quivi viene acceso e poi lasciato funzionare da sè, a camera chiusa, senza bisogno di sorveglianza.

Recentemente la ditta Schering, seguendo i suggerimenti del Flügge, ha costrutto un nuovo apparecchio detto *Esculapio combinato*, nel quale la gassificazione delle pastiglie va associata all'evaporazione di acqua.

Si hanno quindi due processi Schering: il semplice e il combinato.

Il processo Trillat consiste nell'evaporazione mediante autoclave, alla pressione di circa 3 atmosfere, di una mescolanza di formalina e cloruro di calcio (1 litro di formalina + 200 gr. di cloruro di calcio sciolti in 200 cmc. d'acqua). L'autoclave può funzionare tanto nell'interno quanto all'esterno del locale, guidando in tal caso i vapori entro il locale attraverso la toppa dell'uscio ermeticamente chiuso, sempre però sotto sorveglianza.

Il processo Flügge consiste nell'evaporazione di formalina diluita con circa quattro parti di acqua (cioè di una soluzione di formaldeide all'8 °/₀ circa).

La evaporazione avviene sotto una certa pressione (29 centimetri al manometro ad acqua) mediante un apparecchio speciale detto « *Breslavia* » che si riscalda con determinate quantità di alcool, proporzionali alla quantità di liquido da evaporare. L'apparecchio può funzionare tanto nell'interno quanto all'esterno del locale da disinfettare, senza bisogno di sorveglianza.

Le esperienze da me eseguite con questi tre processi sommano complessivamente a 26.

Esse ebbero per scopo:

1° di confrontare i processi fra loro;

2° di ricercare il *minimum* di formaldeide necessario per la disinfezione.

Prima di venire a trattare delle singole prove, credo conveniente enunciare, *con qualche particolare*, le condizioni generali nelle quali esse furono eseguite, dipendendo essenzialmente da queste condizioni l'esito e la valutazione dei risultati (1).

## I. — Condizioni generali delle esperienze.

1. *Ampiezza degli ambienti.* — Si esperimentò in tre locali dei Laboratori. Il primo di m. c. 71. 40 (lunghezza m. 4, larghezza 3. 5, altezza m. 5. 1). Il secondo di m. c. 61.27 (lunghezza 4. 6, larghezza 3. 6, altezza 3. 7). Il terzo di m. c. 397. 21 (lunghezza m. 14, larghezza 5. 85, altezza 4. 85).

I primi due stanno a rappresentare i comuni locali di abitazione privata; il terzo è paragonabile ad un'aula scolastica, ad un'infermeria, o ad altro simile locale di abitazione collettiva. Si esperimentò in tre locali differenti, sia per vedere in che modo si comportasse la disinfezione in ambienti di varia capacità, sia anche per lasciare agio alle pareti delle camere ed alle superfici degli oggetti di liberarsi, il più possibilmente, fra una esperienza e l'altra, della formaldeide assorbita; avendo io constatato che nè la ventilazione naturale a grande aria, nè la neutralizzazione coll'ammoniaca valgono a far scomparire completamente e in breve tempo l'odore di formaldeide.

Qui torna opportuno che io dica qualcosa circa il *deodoramento degli ambienti.* La quantità d'ammoniaca da impiegarsi varia naturalmente secondo la proporzione di formaldeide impiegata; io ho ottenuto buoni risultati facendo evaporare al termine della disinfezione tre c. c. di ammoniaca al 25 per cento per ogni grammo di formaldeide, e lasciando chiuso il locale per un'altra ora circa.

Con questo procedimento, rientrando nel locale e aprendo le finestre, non si avverte quasi più nessun odore di formaldeide. Questo però torna a farsi sentire, *in misura per altro sopportabile*, non appena si richiudano finestre e porte, evidentemente per esalazione dalle pareti e dalla superficie degli oggetti. Occorrono parecchi giorni di aerazione perchè l'odore scompaia del tutto. Nelle mie esperienze, quando volevo liberare, il più presto e il più completamente possibile, l'ambiente dalla formaldeide per non influire sulle prove successive, prolungavo il contatto coll'ammoniaca, a camera chiusa, per 24 ore e lasciavo poi aperte finestre e porte per altre 24-48 ore. La persistenza dell'odore dipende naturalmente anche dalla qualità dei materiali che costituiscono l'ambiente; io ho osservato, ad es., che nel locale con pavimento di legno l'odore durava più a lungo che nei locali con pavimento di cemento o di asfalto.

2. *Condizioni di ermeticità degli ambienti.* — Il primo locale ha tre aperture, cioè una finestra con armatura in ferro a buona tenuta, una porta a vetri a due

(1) Valgano d'esempio le divergenze di opinione esistenti fra i numerosi AA. che si occuparono dell'argomento.

battenti, una bocca ventilatrice parietale chiudibile con sportello a bilico. Esso ha inoltre: una vaschetta di lavaggio in ferro, pavimento in assi di legno discretamente fessurato, pareti verniciate per m. 1.50 e per il resto imbiancate, come il soffitto.

Il secondo locale ha tre aperture, cioè una finestra con armatura in legno a buona tenuta, due porte a due battenti, delle quali una a vetri; pavimento in mattonelle di cemento abbastanza ben connesse, pareti e soffitto imbiancati.

Il grande ambiente ha undici aperture, cioè quattro finestroni con armatura in ferro a buona tenuta, tre porte di legno, di cui una a due battenti, tre bocche ventilatrici parietali chiudibili con sportello a bilico, e un camino ventilatore nel mezzo del soffitto; esso ha inoltre una grossa stufa e sei vaschette di lavaggio in ferro; buon pavimento in asfalto, pareti verniciate per m. 1.50 e per il resto imbiancate come il soffitto.

Durante le esperienze si ebbe cura di ottenere la più rigorosa ermeticità degli ambienti, perlustrando tntte le possibili fessure attorno alle finestre, alle bocche ventilatrici, alle porte, nel soffitto, ecc., ed otturandole (ad eccezione di quelle del pavimento), vuoi con ovatta stivata, vuoi con carta da impacco incollata, vuoi con mastice (con quest'ultimo si tapparono specialmente i fori di scarico delle vaschette di lavaggio).

La stufa nel locale grande venne disgiunta dal tubo fumivoro, e la bocca di questo venne tappata con un canovaccio stivato e poi con un cappuccio di carta incollata. Similmente si fece per la bocca del camino ventilatore nel soffitto.

La prova delle buone condizioni di ermeticità degli ambienti risultò dal fatto che, nei locali circostanti, non si avvertiva, durante le esperienze, quasi nessun odore di fomaldeide; soltanto fiutando attorno alle porte, l' odore si faceva sensibile.

Non è fuor di luogo l'aggiungere che i muri dei locali hanno uno spessore discreto.

3. *Arredamento degli ambienti.* — Tutti e tre i locali sono provvisti di mobilio da laboratorio, il quale si compone:

per il primo locale: di un tavolo, un armadio, un armadietto, quattro sedili, tutti di legno; più una tavola di lavagna;

per il secondo locale: di 2 tavoli, 2 armadietti e una sedia, tutti di legno;

per il grande locale: di 7 banconi, un tavolone, un leggìo, 4 armadietti, 7 sedili, tutti di legno; più, 2 tavole di lavagna e una stufa di ferro.

Come si vede, il mobilio dei locali non presenta un grande sviluppo di superfici; inoltre non vi sono nè mobili di stoffa, nè letti, nè biancherie, nè abiti, nè altri oggetti che, più del legno, del vetro e dei metalli, abbiano proprietà di assorbire la formaldeide, come fanno in generale i tessuti e segnatamente la lana. Laonde, per avvicinarmi maggiormente alle condizioni della pratica, in cui si tratta di disinfettare locali di abitazione e specialmente camere da letto, misi nei due piccoli locali due materassi, un cuscino e 4 coperte per un peso complessivo di kg. 38 di lana, e una certa quantità di biancheria per il peso complessivo di kg. 28 e $^1/_2$. Le coperte furono tenute distese sopra corde, per aumentare la superficie assorbente.

4. *Temperatura e umidità degli ambienti.* — Prima di cominciare ogni esperienza, si misurarono la temperatura e l'umidità dell'ambiente, mediante uno psicrometro Wild a palette, collocato nel mezzo del locale chiuso. Le esperienze si protrassero dal 10 aprile al 14 giugno 1899. I locali sono esposti: il primo e il terzo a nord-ovest, il secondo a sud-est. La temperatura variò fra 14. 8 e 23. 6 C.; il *deficit* di saturazione fra 4 e 10. 1. Nelle tabelle sono riportati la temperatura e il *deficit* corrispondente a ciascuna esperienza, essendo esse le sole condizioni che non fu possibile di mantenere uguali nelle prove comparative.

Riguardo alla temperatura, tutti gli autori riconoscono che l'azione disinfettante della formaldeide è favorita dall'elevata temperatura; per cui molti consigliano anche di riscaldare artificialmente gli ambienti, prima della disinfezione, a circa 20°-25° C. Altri invece raccomandano di non riscaldare, per non creare soverchie differenze di temperatura nelle varie parti dell'ambiente.

Ad ogni modo, siccome io esperimentai con temperature naturali già abbastanza elevate, pensai di non usare riscaldamento artificiale, all'infuori di quello derivante dalla combustione del gas o dell'alcool, quando gli apparecchi funzionavano nell'interno dei locali.

Per avere un'idea della portata di questo riscaldamento, disposi, accanto ai campioni di prova, dei termometri a massima; poi, al termine dell'esperienza, li confrontai colla temperatura massima raggiunta negli ambienti vicini ugualmente orientati e mantenuti con porte e finestre chiuse. Osservai che il riscaldamento prodotto dagli apparecchi era molto disuguale; mentre nelle parti basse del locale non superava 1°-1. 5° C., vicino al soffitto saliva, secondo gli apparecchi usati, di 3°-5° e perfino di 10° C. oltre la temperatura iniziale.

Riguardo all'umidità dell'ambiente, i pareri dagli AA. sono discordi. Limitandomi ai tre processi da me esperimentati ricorderò che mentre TRILLAT e SCHERING ritengono che basti la quantità di acqua evaporantesi col formoclorol (TRILLAT) o svolgentesi dalla combustione dell'alcool (SCHERING), FLÜGGE invece ammette necessario di sovrassaturare l'ambiente di vapor acqueo. In tal caso, bisognerebbe conoscere ogni volta il *deficit* di saturazione del locale da disinfettare; ma per non complicare maggiormente la pratica della disinfezione, FLÜGGE propone di diluire la formalina in modo da far evaporare, in ogni caso, 30 cc. d'acqua per mc. (corrispondente alla saturazione a circa 30° C.), senza preoccuparsi dell'umidità iniziale dell'ambiente.

Nelle mie esperienze mi attenni naturalmente alle prescrizioni date dagli autori dei rispettivi processi.

5. ***Materiale di prova*** (1). — Per le esperienze preliminari scelsi, come tre tipi di microrganismi patogeni di varia resistenza, il b. del tifo, lo stafilococco piogeno aureo e le spore di carbonchio ematico; tutti e tre i bacteri erano stati previamente ringiovaniti con successive colture ed erano di constatata virulenza.

Ma poi, come indice di disinfezione, adottai il solo stafilococco aureo, avendo

(1) Circa le esperienze eseguite con sputi pneumonici e tubercolari, vedi più avanti il capitolo speciale *IV*.

verificato che il b. del tifo era troppo sensibile per servire ad esperienze di confronto, mentre l'*aureus* presentava una resistenza alla formaldeide uguale o di poco inferiore a quella delle spore carbonchiose (le spore carbonchiose da me adoperate resistevano 10-12 minuti al vapore corrente nella stufa Koch).

Con sospensioni acquose molto dense di culture in agar di 24 ore in stufa (35-38° C.) si infettavano abbondantemente, mediante contagoccie, dei piccoli riquadri di tela greggia dotata di scarso potere assorbente, cosicchè sovra essa la goccia si essiccava quasi senza espandersi, costituendo in quel punto un *notevole accumulo* di materiale infetto.

I riquadri erano stati previamente sterilizzati entro tubetti di vetro della lunghezza e del diametro delle comuni provette da batteriologia e muniti ad ambo l'estremità di batuffoli di ovatta. In queste custodie, mantenute orizzontali, i riquadri a tre per tre subivano tutte le manipolazioni necessarie all'esperienza, cioè: inficiamento, essiccamento, esposizione alle prove di disinfezione, previa rimozione dei batuffoli di ovatta.

I campioni venivano estratti dai tubetti, mediante pinze sterilizzate, soltanto al momento della seminagione in brodo.

Con questo sistema di custodie si raggiunsero due scopi: 1° di proteggere i campioni dalle inquinazioni estranee, le quali infatti furono ridotte ad un *minimum* insignificante, anche quando la disinfezione era riuscita deficiente; 2° di proteggere i campioni dall'azione troppo diretta dei gas disinfettanti.

Considerando che in pratica si ha a che fare per lo più con germi essiccati sugli oggetti, i campioni, una volta infettati, venivano essiccati per 24 ore alla temperatura ordinaria e al riparo dalla luce, in essiccatore ad acido solforico.

Ad ogni esperienza, tre campioni di ciascun germe, dopo l'essiccamento e dopo esser rimasti esposti alla luce diffusa e alla temperatura ambiente per un tempo pari alla durata della disinfezione, venivano seminati in brodo per controllo.

È superfluo il dire che questi controlli riuscirono sempre positivi.

6° *Collocazione dei campioni.* — Dopo alcune esperienze preliminari, nelle quali potei confermare i risultati concordi di tutti gli autori circa lo scarso potere penetrante dei vapori di formaldeide, mi limitai a collocare i campioni allo scoperto, preoccupandomi però di due cose:

1° di disporre i campioni in modo da poter avere un criterio sulla distribuzione e sulla efficacia del disinfettante in tutto l'ambiente;

2° di far sì che la disinfezione, pur rimanendo *superficiale*, fosse messa alla prova nelle condizioni meno favorevoli, quando cioè il materiale infetto si trova bensì allo scoperto, ma in condizioni di non troppo facile accesso ai vapori antisettici.

Per il primo scopo adottai come punti cardinali per la collocazione dei campioni, la *parte centrale del soffitto* e i *quattro angoli del pavimento*, imperocchè è presumibile (e i fatti lo confermano) che i vapori, in grazia della loro elevata temperatura iniziale, si dirigano primamente in alto e poi scendano gradatamente in basso.

Per il secondo scopo, giovò innanzi tutto l'aver messo i campioni nei già citati tubetti di vetro (anzichè nelle solite capsule Petri od in altri recipienti

del tutto scoperti) dove erano mantenuti in guisa che i vapori non potessero arrivare ad essi direttamente, ma soltanto di fianco. In secondo luogo i campioni erano situati il più possibilmente lontano dalla sorgente dei vapori antisettici. Infine mi studiai di collocare i campioni nei cosidetti *punti morti*, che sono per l'appunto i luoghi di maggiore accumulo di sudiciume e di maggiore annidamento di germi (angoli, davanzali delle finestre, stipiti delle porte, località riposte dietro, sotto e fra i mobili, ecc.).

7. *Numero dei campioni.* — Anche col numero dei campioni da sottoporre alle prove mi sono preoccupato di controllare la distribuzione del disinfettante nell'ambiente.

In due esperienze arrivai a mettere 126 e 261 campioni nell'ambiente di 71 metri cubi, accumulandoli ai quattro angoli ed al soffitto, in modo da rappresentare un'estesa superficie infetta.

Come norma costante poi, ebbi cura di esporre almeno tre campioni della medesima natura nelle medesime località e condizioni. Ciò per neutralizzare le differenze derivanti da una ineguale quantità e da una ineguale resistenza dei germi caricati sopra i singoli riquadri.

E infatti bene spesso accadde che qualcuno dei tre campioni si comportasse diversamente dai compagni, sia dimostrandosi fertile in giorni diversi, sia anche rimanendo sterile mentre gli altri erano fertili o viceversa.

Con la suaccennata precauzione si poterono quindi evitare errori di giudizio circa la distribuzione dei vapori antisettici nell'ambiente.

8. *Controllo dei campioni.*— Terminata l'esperienza, i campioni venivano seminati ciascuno in 10 cmc. di brodo Loeffler, messi in stufa a 35°-37° e osservati giornalmente per 6 giorni consecutivi.

La quantità di brodo parvemi sufficiente per diluire quel po' di formaldeide che poteva essere rimasta aderente ai pezzetti di tessuto, in modo che essa non riuscisse d'ostacolo allo sviluppo dei germi. Ciò peraltro era poco da temere, sia perchè il tessuto era di natura poco assorbente, sia perchè nella maggior parte delle esperienze, e segnatamente in quelle in cui usai una maggior proporzione di formaldeide, prima di levare i campioni dal locale, operavo la neutralizzazione coll'ammoniaca

In alcune esperienze però, per maggior precisione, feci la prova di lavare i campioni in altri 10 cmc. di brodo, prima di seminarli, tenendo poi in osservazione nel termostato anche i lavaggi. Notai che in generale i due brodi (quello di lavaggio e quello di semina) si comportavano egualmente; accadde bensì talune volte che il brodo di lavaggio rimanesse sterile mentre il brodo di semina si fertilizzava; ma accadde anche il fatto opposto, che si fertilizzasse il lavaggio e rimanesse sterile il brodo di semina.

Entrambi questi casi affatto isolati si possono spiegare ammettendo una incompleta sterilizzazione del materiale caricato sopra i singoli campioni, per cui poteva accadere che le porzioni non sterilizzate ora si staccassero in totalità dalla tela durante il lavaggio e fertilizzassero soltanto il brodo di lavaggio, ora invece rimanessero in totalità aderenti alla tela e fertilizzassero soltanto il brodo di semina.

Ciò che importa si è che io potei convincermi della superfluità del lavaggio, almeno quando si impieghino quantità non eccessive di formaldeide.

***

Esposte così le condizioni generali delle esperienze, passiamo a vedere i risultati ottenuti.

## II. — Confronto fra i processi sperimentati (Trillat, Schering, Flügge).

Già quasi ad una osservazione superficiale, ma ancor meglio dopo qualche esperienza, è facile persuadersi che il processo Flügge è il più semplice fra tutti.

E infatti:

Il processo Trillat non può eseguirsi senza un autoclave capace di funzionare ad alta pressione, giacchè soltanto a questa condizione si evita la polimerizzazione della formaldeide. Ora nessuno ignora le difficoltà di manovra e di manutenzione di un autoclave; quello che io ho adoperato (modello piccolo dalla *Société chimique des Usines du Rhône*) già dopo poche sedute aveva perduto la sua ermeticità e dovette essere più volte riparato.

Il processo Schering è di più facile esecuzione; anch'esso però è subordinato ad un determinato apparecchio e sopratutto ad una determinata temperatura, al di sotto della quale la gassificazione delle pastiglie è incompleta (talchè anche per abbruciare 10 sole pastiglie, io dovetti consumare tutti i 350 c. c. di cui la lampada è capace), e al disopra della quale si sviluppano prodotti diversi dalla formaldeide.

Di qui, una serie di raccomandazioni date dal costruttore di adoperare una quantità precisa di alcool, di non torcere troppo i lucignoli della lampada e di tenerli abbastanza lunghi per raggiungere il fondo della lampada, affinchè l'alcool sia tutto consumato; di tagliare i lucignoli ben netti e in modo che non sorpassino di uno a due millimetri i becchi della lampada, affinchè l'apparecchio non si riscaldi oltre misura, ecc.

A me occorse, ad esempio, una volta che sopra 200 pastiglie se ne consumassero soltanto 175; una seconda volta che sopra 143 se ne consumassero 118.

Il processo Flügge è il più facile e per dir così il più indipendente. Infatti, mancando io del relativo apparecchio *Breslavia*, pensai di valermi ora dell'autoclave Trillat, ora di un comune autoclave da batteriologia (facendoli funzionare entrambi con la valvola aperta), ora di semplici palloni di vetro o di rame muniti di tappo attraversato da un tubicino di vetro, ora, infine, di una ciambella circolare di rame a quattro fori, simile a quella applicata all'*Esculapio combinato* dello Schering. Il riscaldamento avveniva indifferentemente ad alcool o a gas; il funzionamento coi palloni e cogli autoclavi poteva effettuarsi anche all'esterno dei locali.

Con qualunque di questi mezzi si ottennero sempre buoni risultati, avendo riconosciuto che l'essenziale sta nel limitare la via d'uscita ai vapori antisettici,

dando ai fori di sbocco un diametro di 3 a 5 millimetri. Volli provare anche a effettuare la evaporazione in una larga capsula di porcellana, ma ne sortì esito sfavorevole, imperocchè sul fondo della capsula rimase un notevole residuo solido bianco, che, sciolto in acqua calda, esalava odore di formaldeide: esso era evidentemente costituito di paraformio. È quindi necessario che l'evaporazione si compia sotto una certa pressione affine di evitare la polimerizzazione della formaldeide.

Altra condizione importante per la pratica è che la superficie di riscaldamento sia ampia, allo scopo di abbreviare il tempo necessario all'evaporazione. Mentre coll'apparecchio Breslavia, a detta del costruttore, si possono evaporare tre litri in un'ora circa, cogli autoclavi, malgrado l'impiego di forti fiamme a gas (lampade rotonde, a rosa, a becchi multipli, ecc.) non si riuscì ad evaporare più di un litro all'ora; e coi palloni, riscaldati da un becco Bunsen, non più di un litro ogni due ore. Si può guadagnare tempo frazionando il liquido da evaporare in parecchi palloncini distribuiti in vari punti dell'ambiente; ma il mezzo più spiccio è offerto dalla ciambella a più fori. Con essa si raggiunge la celerità dell'apparecchio Breslavia, cioè di evaporare tre litri all'ora circa.

Circa la durata del funzionamento degli apparecchi, col processo Schering essa si prolunga più che cogli altri, avendo io riscontrato che occorrono circa tre ore per la combustione dei 350 cc. di alcool necessari alla gasificazione di qualunque numero di pastiglie.

Coi processi Trillat e Flügge la durata varia secondo la capacità dell'ambiente; il *maximum* è di un'ora circa per un locale di 100 mc. Al di là di 100 mc. la durata del funzionamento si mantiene costante con tutti tre i processi (cioè 3 ore col processo Schering e un'ora cogli altri), perchè non si fa che aumentare il numero dei generatori in ragione di uno per ogni 100 mc. o frazione di 100 mc.

Nelle esperienze si dovrebbero tener distinti il periodo dello sprigionamento dei vapori antisettici dal periodo di azione della totalità dei vapori stessi. Siccome però in pratica ciò che interessa è di conoscere il tempo complessivo in cui i locali devono restar chiusi, così io tenni calcolo soltanto della durata totale della disinfezione, dall'inizio del funzionamento degli apparecchi all'estrazione dei campioni.

Un'altra differenza fra i tre processi sta nel dosaggio del materiale disinfettante. Nel processo Schering il dosaggio è della massima precisione e facilità; v'è però l'inconveniente, a cui ho già accennato, che non si può esser sicuri di gasificare tutte le pastiglie messe nell'apparecchio. Cosicchè è da raccomandarsi ai disinfettatori di contare le pastiglie rimaste incombuste nell'apparecchio, a disinfezione compiuta.

Nei processi Trillat e Flügge si deve ricordare che la formalina, se non è opportunamente conservata al riparo dalla luce e dall'aria, oppure se rimane a lungo al freddo, va soggetta a polimerizzazione della formaldeide, rilevabile al deposito bianco che si raccoglie sul fondo del recipiente. Quando però si disponga di una buona qualità di formalina a 40 %, il dosaggio nel processo Flügge riesce abbastanza spedito ed esatto. Qui il consumo del quantitativo di disinfettante è assicurato anche quando il funzionamento dell'apparecchio avvenga nel-

l'interno dei locali, purchè si abbia cura di largheggiare nell'impiego dell'alcool combustibile. A tal uopo all'apparecchio Breslavia va unita una tabella indicante la quantità di alcool necessaria per i singoli casi (Un'analoga tabella va unita all'apparecchio Schering combinato per l'alcool occorrente all'evaporazione dell'acqua contenuta nella ciambella).

Più indeterminato è il dosaggio nel processo Trillat, poichè l'autore si fonda non sulla quantità di cloro formol consumato, ma sulla durata del funzionamento dell'autoclave. Trillat dice infatti che occorrono 25 minuti di funzionamento per una camera di 40-60 mc. e un'ora per una camera di 100 mc., adoperando un autoclave ad un sol getto; se si usa invece un autoclave a quattro getti, un'ora di funzionamento serve per 500 mc. Ma la quantità di liquido evaporante dipende dalla pressione sotto cui funziona l'autoclave, e si sa che la pressione non è facile mantenerla sempre costante entro dati limiti.

D'altra parte è stato riconosciuto da Strüver che, coll'impiego del cloro-formolo, la parte utile di formaldeide è uguale a circa il 75 per cento della quantità totale consumata. Da tutto ciò si capisce come nel processo Trillat non sia possibile calcolare con precisione la quantità di disinfettante che volta per volta entra in azione.

Volendo procedere ad esperienze comparative fra i vari processi, io dovetti naturalmente mettermi in condizioni sicuramente uguali, sia riguardo alla quantità di disinfettante, sia riguardo alla durata della disinfezione. Queste esperienze furono eseguite con due grammi di formaldeide per metro cubo e per 24 ore.

Due grammi di formaldeide sono contenuti in due pastiglie Schering oppure in 5 cc. di formalina.

Ora, avendo fatto tutte l'esperienze nel medesimo ambiente di 71 mc., si impiegarono esattamente 142 pastiglie Schering e rispettivamente 355 cc. di formalina fornita dalla Ditta Merck di Darmstadt. Per i processi Flügge e Schering combinato, si aggiunsero 2130 cc. di acqua (30 cc. per mc.); per il processo Trillat si mescolò la formalina colla proporzione di cloruro di calcio e di acqua necessaria per formare il cloroformolo (gr. 1 di Ca $Cl^2$ sciolto in 1 cc. di acqua per ogni 5 cc. di formalina) cioè 71 grammi di Ca $Cl^2$ sciolti in 71 di acqua, e si lasciò funzionare l'autoclave fino a quando la pressione fosse ridiscesa a zero (cioè fino a completa evaporazione del liquido) il che importò circa mezz'ora.

Il risultato delle quattro esperienze comparative è esposto nella tabella I.

Si fece però anche una prova col medesimo processo Trillat, secondo le prescrizioni dell'A., mettendo cioè nell'autoclave cc. 1200 di cloroformolo (un litro formalina + 200 cc. di soluzione di cloruro calcico) e lasciando funzionare l'apparecchio per mezz'ora. Appena cessato il funzionamento, si aprì l'autoclave e si trovò che era evaporata la metà del cloroformolo ; ciò corrisponderebbe a mezzo litro di formalina, ossia a gm. 2.8 di formaldeide per metro cubo di ambiente.

L'esito della disinfezione fu infatti ben diverso, come appare dalla tabella II, nella quale riporto altresì il risultato di un'altra prova eseguita col processo Schering semplice, pure usando gr. 2.8 di disinfettante per metro cubo (Siccome però, sopra 200 pastiglie ne rimasero nell'apparecchio 25 non gasificate, così la dose attiva di formaldeide in questa esperienza si ridusse a gr. 2. 4 per metro cubo)

TABELLA I.

*(I segni — indicano la avvenuta disinfezione. I segni + indicano la mancata disinfezione).*

| Processo | Temperatura iniziale C. | Deficit di saturazione iniziale | Soffitto (centro) | Pavimento (quattro angoli) |
|---|---|---|---|---|
| Trillat . . . . . . . . . . . . . | 19.5 C. | 6.9 | + + + | + + +<br>+ + +<br>+ + +<br>+ + + |
| Schering semplice. . . . . . . . | 21.8 C. | 9 | + + + | — + +<br>+ + +<br>+ + +<br>+ + + |
| Schering combinato . . . . . . | 23.6 C. | 10.1 | — — — | — — —<br>— — —<br>— — —<br>— — — |
| Flügge . . . . . . . . . . . . | 22.1 C. | 8.5 | — — — | — — —<br>— — —<br>— — —<br>— — — |

TABELLA II.

| Processo | Temperatura iniziale C. | Deficit di saturazione iniziale | Soffitto (centro) | Pavimento (quattro angoli) |
|---|---|---|---|---|
| Trillat . . . . . . . . . . . . . | 22.5 C. | 5.5 | — — — | + + —<br>+ — —<br>— — —<br>— — — |
| Schering semplice. . . . . . . . | 24.8 C. | 5.1 | + + — | + + —<br>+ + +<br>+ + +<br>+ + + |

Da questi risultati emerge chiaramente l'utilità, anzi si può dire la necessità di saturare l'ambiente di umidità. In grazia di questa il processo Schering combinato si mette alla pari, per efficacia, al processo Flügge, il quale ultimo però conserva in proprio favore la maggior semplicità, imperocchè (come vedemmo) può essere eseguito anche senza un apparecchio speciale.

Quanto al processo Trillat, senza giudicarlo sfavorevolmente, possiamo ritenere questo: che *a parità di consumo di disinfettante*, esso è inferiore ai processi Flügge e Schering combinato.

### III. — Determinazione del minimum di formaldeide.

Riconosciuta la bontà del processo Flügge, io procedetti con esso alla ricerca della quantità minima di disinfettante da impiegarsi, nei limiti di spesa e di tempo compatibili con la pratica. Per questo scopo, feci numerose esperienze (18) variando ora la dose della formaldeide, ora la durata della disinfezione, ora la capacità dell'ambiente, ora la collocazione dei campioni, mantenendo però invariate le condizioni di ermeticità e di arredamento dei locali.

Furono fatte prove con gm. 5. 6, 4, 2. 5, 2, 1. 5, 1, 0. 4 di formaldeide corrispondenti a cc. 14, 10, 6. 25, 5, 3. 75, 2. 5, 1 di formalina per metro cubo.

Riguardo alla durata della disinfezione, partii dalla considerazione che in pratica se non si riesce a compiere la disinfezione in giornata, in modo da lasciar liberi i locali per la sera stessa, tanto vale prolungare la disinfezione fino al giorno successivo; per cui ho esperimentato dapprima con 7-9 ore e poi con 24 ore.

I campioni erano collocati (sempre in numero di tre per ogni località), oltre che ai quattro angoli del pavimento e del soffitto, anche in località di più difficile accesso. Queste, nei due piccoli ambienti, furono le due seguenti: *a*) in fondo ad un armadio aperto; *b*) sotto ad un armadietto addossato al muro, ricoprente una superficie pavimentaria di mq. 0. 76 (0. 95 × 0. 80) e sollevato di soli cm. 2 dal pavimento.

Nell'esperienza XI, che fu eseguita nell'ambiente grande di 397 metri, i *punti morti* sono rappresentati dalle seguenti località: *a*) entro un armadietto a vetri chiuso, i cui sportelli presentano però ampie fessure (di circa 1/2 cm. di larghezza); *b*) in fondo ad un armadietto aperto, della profondità di 64 cm.; *c*) framezzo a due banconi, in un'intercapedine larga 9 e lunga 65 cm.; *d*) sotto ad un sostegno di legno sollevato di 35 cm. dal pavimento; *e*) in una vaschetta profonda 22 cm.

In alcune esperienze feci anche dei saggi di penetrazione, i quali ebbero esito del tutto sfavorevole; ritengo perciò inutile di farli figurare nelle tabelle; basterà dire che anche con una dose di gm. 5. 6 per mc. e per 8 ore non riuscii a sterilizzare i campioni situati entro le tasche di una zimarra, entro i tiretti chiusi, nell'interno di cuscini e di materassi, al disotto di coperte e di biancherie ripiegate, ecc.

La penetrazione è naturalmente tanto più ostacolata quanto più compatti, quanto meno porosi sono i corpi che i vapori devono attraversare. È istruttiva a questo proposito l'osservazione da me fatta che, *coeteris paribus*, i campioni situati nell'interno di un cuscino di gm. 500 di lana restavano illesi quando il cuscino era cucito come d'ordinario; venivano sterilizzati invece quando la fodera, che era fatta di una grossa tela greggia, veniva scucita su tre lati.

Dirò ancora che sono riuscito abbastanza spesso a sterilizzare i campioni situati in tubetti ai quali erano lasciati in posto i batuffoli di ovatta anidrofila alle due estremità. Nella seguente tabella sono riassunte le esperienze eseguite.

TABELLA III.

(*I segni — indicano la avvenuta disinfezione. I segni + indicano la mancata disinfezione*).

| Numero d'ordine | Temperatura iniziale C. | Deficit di saturazione iniziale | Formaldeide (grammi per m. c.) | Durata della disinfezione (ore) | Soffitto (centro) | Pavimento (quattro angoli) | Punti morti |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 14.6 | 4 | 5.6 | 8.30 | Sopra 126 campioni, ne rimase in vita uno solo, appartenente ad uno degli angoli. | | |
| II | 14.3 | 4.5 | 5.6 | 8.15 | Sopra 261 campioni, ne rimasero in vita tre, appartenenti a tre diversi angoli. | | |
| III | 16.4 | 6.8 | 4 | 7.30 | — — — | + + —<br>+ — —<br>— — —<br>— — — | + — —<br>+ + — |
| IV | 15.8 | 6.2 | 4 | 9 | — — — | — — —<br>— — —<br>— — —<br>— — — | — — —<br>+ — — |
| V | 16.3 | 5 | 2 | 9 | — — — | + + +<br>+ + —<br>+ + —<br>— — — | + + —<br>+ + + |
| VI | 16.6 | 4.9 | 2 (rimasero nella ciambella 220 c. c. di liquido non evaporato) | 24 | — — — | + — —<br>— — —<br>— — —<br>— — — | + — —<br>+ — — |

| Numero d'ordine | Temperatura iniziale C. | Deficit di saturazione iniziale | Formaldeide (grammi per m. c.) | Durata della disinfezione (ore) | Soffitto (centro) | Pavimento (quattro angoli) | Punti morti |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| VII | 22.1 | 8.5 | 2 | 24 | — — — | — — —<br>— — —<br>— — —<br>— — — | |
| VIII | 16.6 | 5.7 | 1.5 | 24 | — — — | + — —<br>— — —<br>— — —<br>— — — | — — —<br>+ + — |
| IX | 17.4 | 3.9 | 1 | 24 | — — — | — — —<br>— — —<br>— — —<br>— — — | + + +<br>+ — — |
| X | 19.2 | 4.3 | 0.4 | 24 | — — — | + — —<br>+ + + | |
| XI | Ambiente di 397 m. c. | | | | | Pavimento (quattro angoli) e altre località di facile accesso (sopra le pareti, sopra i mobili, ecc.) | |
| | 15.3 | 6 | 2.5 (rimase nei palloni circa un quarto di liquido non evaporato) | 24 | + — — | — — —<br>— — —<br>— — —<br>— — —<br>+ — —<br>— — —<br>— — —<br>— — —<br>— — —<br>— — —<br>— — —<br>— — —<br>— — —<br>— — —<br>— — —<br>— — — | |

| Numero d'ordine | Temperatura iniziale C. | Deficit di saturazione iniziale | Formaldeide (grammi per m. c.) | Durata della disinfezione (ore) | Soffitto (centro) | Pavimento (quattro angoli) | Punti morti |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XII | 16.6 | 4.9 | 2 | 30 | — — — | + — — | + + + |
| | | | | La durata della disinfezione dov tte essere prolungata di 6 ore perchè il funzionamento dell'autoclave durò 11 ore | | — — — | + + — |
| | | | | | | — — — | + + — |
| | | | | | | — — — | + — — |
| | | | | | | — — — | + — — |
| | | | | | | — — — | |
| | | | | | | — — — | |
| | | | | | | — — — | |
| | | | | | | — — — | |
| | | | | | | — — — | |
| | | | | | | — — — | |

I risultati di queste esperienze sono lusinghieri da un lato, ma sconfortanti dall'altro.

È davvero incoraggiante constatare l'alta efficacia del disinfettante (v. specialmente l'esperienza X eseguita con una proporzione di gm. 0. 4 di formaldeide per metro cubo) e la sua capacità di diffondersi nelle parti più lontane di un grande ambiente di 397 mc. anche quando la sorgente dei vapori è unica (v. la esperienza XII che venne eseguita mediante un grande autoclave da batteriologia, mentre la esperienza XI venne eseguita mediante quattro palloni distribuiti nel locale).

Ma d'altra parte è sconfortante il rilevare la ineguaglianza della disinfezione, per quanto limitata alle superfici. Noi vediamo infatti in tutte le esperienze, qualunque sia la dose di formaldeide impiegata, che la sterilizzazione è sempre più deficiente nei punti morti in confronto delle altre località, ed è sempre più costante e completa al soffitto che non al pavimento, sebbene il disinfettante arrivi anche qui, come lo dimostra la sterilizzazione di qualcuno dei tre campioni collocati nelle singole località.

Le cause di questa disuguaglianza sono da rintracciarsi:

1. Nella difficoltà da parte della formaldeide a vincere i ristagni d'aria anche negli incavi aperti (il che concorda col suo scarso potere penetrante);

2. Nella diversa temperatura (v. il sopradetto sulle condizioni generali delle esperienze) e nella diversa concentrazione dei vapori antisettici, i quali vanno perdendo e l'una e l'altra a misura che dalle parti alte (dove prima arrivano per

la loro temperatura iniziale) discendono in basso, depositandosi sulle pareti e sulle superfici dei mobili.

Come ben si comprende, queste due circostanze rendono la disinfezione colla formaldeide troppo subordinata alle condizioni dell'ambiente, non soltanto per riguardo alla cubatura, ma anche per riguardo alle singole dimensioni ed alla estensione delle superfici (quanto più il locale è basso e presenta uno scarso sviluppo di superfici, tanto minori differenze di temperatura e di concentrazione dei vapori antisettici si stabiliranno nelle varie località), alla forma delle pareti (insenature, alcove, ecc.), e in special modo per riguardo alla natura e quantità del mobilio, che aumenta le superfici e stabilisce maggiori o minori ristagni d'aria.

Se poi a tutto questo aggiungiamo le variabili condizioni di potere assorbente dei materiali, di ermeticità e di temperatura degli ambienti, ne viene di conseguenza che è impossibile prescrivere un *minimum* di disinfettante valevole per tutti i casi, ancorchè si tratti di una medesima malattia infettiva, ma convenga piuttosto di largheggiare sempre nell'impiego del disinfettante.

## IV. — *Esperienze sugli sputi pneumonici e tubercolari.*

A complemento delle esperienze fatte con materiali artificialmente infetti, ho eseguito due prove con materiali naturalmente infetti e ricchi di sostanze albuminoidi, servendomi, in una prima prova, di sputi pneumonici e di sputi tubercolari, e, in una seconda prova, di soli sputi tubercolari.

Per queste esperienze mi sono valso dei sopradescritti tubetti di vetro, in ciascuno dei quali introdussi una *quantità abbondante* di sputo, avendo cura di scegliere le parti più dense e consistenti degli sputi stessi, e di non stemperarle, sì che conservassero lo *spessore naturale.* I tubetti vennero tenuti per due giorni in essiccatore ad acido solforico, alla temperatura ambiente di circa 25°, dopo di che gli sputi tubercolari erano pressochè completamente essiccati, mentre gli sputi pneumonici si conservavano ancora del tutto fluidi. La virulenza degli sputi fu controllata, oltre che col microscopio, anche colla inoculazione del contenuto di tubetti ch'erano già stati in essiccatore. Queste inoculazioni di controllo furono eseguite: *a*) in tre conigli sotto cute cogli sputi pneumonici; *b*) in tre cavie nel peritoneo per gli sputi tubercolari; con questi ultimi però, siccome due delle cavie inoculate morirono in 24 ore per setticemia, si inocularono anche due cavie sottocute.

Per raccogliere il materiale dai tubetti operai come segue: ad una estremità del tubetto applico un tappo di caoutchou sterilizzato, in guisa da trasformare il tubetto in una specie di provetta; indi vi verso, dall'altra estremità, un po' di soluzione fisiologica di cloruro di sodio sterilizzato, e con un robusto ago di platino distacco e rimescolo tutto il contenuto del tubetto, allo scopo di ottenere una sospensione sufficientemente omogenea dello sputo, sì da poterlo inoculare in totalità con una siringa Tursini.

Le due prove vennero eseguite col processo Schering combinato, nel locale di mc. 71, nelle solite condizioni di ermeticità e di arredamento, disponendo: *nella 1ª prova*, un tubetto di pneumonite ed uno di tubercolosi in ciascuno degli angoli del pavimento ed al soffitto; e *nella 2ª prova*, un tubetto di tubercolosi al soffitto e in due angoli opposti del pavimento.

La durata della disinfezione fu di 24 ore; dopo di che feci evaporare 3 cc. di ammoniaca al 25 % per ogni grammo di formaldeide, tenendo la camera ancora ermeticamente chiusa per altre 24 ore, allo scopo di neutralizzare il più completamente possibile la formaldeide libera (cioè non combinatasi cogli albuminoidi) onde questa non riuscisse nociva agli animali d'esperimento.

Trascorse adunque in tutto 48 ore, procedo all'innesto negli animali, inoculando, col sistema surriferito, tutto il contenuto di ciascun tubetto pneumonico in un coniglio sotto cute, e tutto il contenuto di ciascun tubetto tubercoloso in due cavie una sotto cute ed una nel peritoneo, nella I prova, e in una sola cavia sotto cute, nella II prova.

Il risultato delle inoculazioni fu il seguente:

*Sputi pneumonici:*

a) *Controlli.* — I tre conigli di controllo (due grigi ed uno nero) morirono fra la seconda e la terza giornata, con reperto necroscopico e microscopico positivo.

b) *Animali d'esperimento.* — Dei cinque conigli d'esperimento, uno (coniglio bianco di angolo) morì dopo due giorni e mezzo, con reperto necroscopico e microscopico positivo; gli altri quattro (uno bianco e tre grigi) presentarono soltanto al 5°-6° giorno nel punto d'innesto un indurimento che andò rammollenlendosi e al 10°-11° giorno si ruppe dando esito ad una piccola quantità di pus e poi si cicatrizzò completamente in pochi giorni. I conigli erano ancora viventi dopo 35 giorni.

*Sputi tubercolari:*

a) *Controlli.* — Delle tre cavie di controllo inoculate nel peritoneo, due morirono in 24 ore per setticemia; la terza viene uccisa al 34° giorno e presenta reperto necroscopico positivo (tubercolosi diffusa specialmente al peritoneo, fegato, milza e polmoni). Le due cavie di controllo inoculate sotto cute presentano già dopo sei giorni, al punto d'innesto, grande ulcera caratteristica con granulazioni rossastre su fondo lardaceo, tumefazione delle glandole inguinali del lato corrispondente; vengono uccise dopo 33 giorni e danno reperto necroscopico positivo, specialmente manifesto alle glandole inguinali ed alla milza.

b) *Animali da esperimento.*

I Prova. — Delle cinque cavie inoculate nel peritoneo, due (di angolo) morirono in 24 ore per setticemia; due (pure di angolo) morirono rispettivamente al 7° e al 25° giorno con reperto di tubercolosi miliare del peritoneo, con numerose aderenze, strozzamenti e perforazioni intestinali. La quinta cavia (del soffitto) fu uccisa al 32° giorno e presentò tutti gli organi sani e normali.

Delle cinque cavie inoculate sotto cute, le quattro di angolo diedero, tanto durante il periodo d'osservazione, quanto all'autopsia dopo 32 giorni, un reperto analogo a quello delle corrispondenti cavie di controllo.

La quinta (del soffitto) non presentò in vita che un piccolo indurimento al punto d'innesto, con rottura ed esito di un po' di pus e successiva rapida cicatrizzazione. Uccisa al 32° giorno, non presentò nulla di anormale, similmente alla compagna inoculata nel peritoneo.

II Prova. — Tutte e tre le cavie inoculate sotto cute con tutto il materiale contenuto in ciascun tubetto, furono uccise dopo 64 giorni. Esse, nè durante la vita nè all'autopsia non presentarono alterazione di sorta.

Riassumo nel seguente specchietto l'esito delle esperienze:

Tabella IV.

*(Il segno — indica l'avvenuta disinfezione. Il segno + indica la mancata disinfezione).*

| Temperatura iniziale C. | Deficit di saturazione iniziale | Formaldeide (grammi per m. c.) | Durata della disinfezione (ore) | Soffitto (centro) | | Pavimento (angoli) | | Temperatura massima durante le esperienze |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Pneumonici | Tubercolari | Pneumonici | Tubercolari | |
| 21.8 | 5.3 | 1.6 | 24 | — | — — | | | *36°. 0 C.* |
| | | | | | | + | + + | 26 .5 |
| | | | | | | — | + + | 26. 5 |
| | | | | | | — | + + | 26. 0 |
| | | | | | | — | + + | 26. 0 |
| 24 | 8.9 | 3.5 | 24 | | — | | — | |
| | | | | | | | — | |

Questi risultati sono una conferma di quelli ottenuti sui materiali artificialmente infetti.

Data la notevole quantità e il forte spessore che avevano gli sputi, entrambe le esperienze dimostrano l'alto potere battericida della formaldeide, anche in presenza di abbondante sostanza organica. Notevole è la disinfezione degli sputi pneumonici fino negli angoli del pavimento con soli gr. 1.6 di formaldeide per metro cubo.

L'ineguale comportamento degli sputi tubercolari nella I esperienza, messo in rapporto colle diverse temperature raggiunte al soffitto e al pavimento, dimostra chiaramente come la efficacia della disinfezione stia in ragione diretta colle elevate temperature.

Infine, la seconda esperienza dimostra la possibilità di ottenere, aumentando convenientemente la dose di disinfettante, la disinfezione di un ambiente infetto da sputi tubercolari, che si devono considerare fra i materiali di più difficile sterilizzazione, data la notevole resistenza dei germi e l'abbondanza di sostanze albuminose da cui sono avvolti.

## V. — Conclusioni.

Riassumendo, e tenendo conto sia dei vantaggi (alto potere battericida, rapida ed estesa distribuzione, atossicità per gli organismi superiori, innocuità per gli oggetti), sia degli svantaggi (deficiente potere di penetrazione, soverchia dipendenza dalle condizioni dell'ambiente), dalle mie esperienze e considerazioni si possono trarre le seguenti conclusioni:

I. La formaldeide gassosa non si presta all'adozione di norme generali per la disinfezione, ancorchè semplicemente *superficiale*, degli ambienti; tuttavia il suo impiego può tornar molto utile in singoli casi, da lasciarsi al giudizio di persona tecnica, avuto riguardo alle condizioni dell'ambiente ed alla natura della malattia.

Circa le condizioni dell'ambiente, essa si raccomanda specialmente per i locali sgombri e quando si abbiano da disinfettare grandi estensioni di pareti e di soffitti; è invece da sconsigliarsi per la disinfezione dei pavimenti (specialmente se disuniti o fessurati) e dei locali ingombri di mobilio.

Circa la natura della malattia, la formaldeide trova particolare indicazione per quei casi in cui si ha motivo di sospettare che i materiali infettivi si trovino dispersi in tutto l'ambiente; quindi, in modo speciale, nelle malattie esantematiche (vajolo, scarlattina, morbillo, ecc.), e nelle infezioni dell'apparecchio respiratorio (ipertosse, pneumonite, influenza, difterite, tubercolosi); e, in generale, in qualunque malattia infettiva, ogniqual volta non si abbiano sufficienti garanzie che nell'assistenza dei malati siano state osservate le norme di pulizia atte ad impedire lo sperperamento dei germi infettivi.

Molto opportuno poi può riuscire l'impiego della formaldeide quando si tratta di disinfezioni non richieste da una determinata malattia, ma, diremo così, generiche, complessive, come sarebbe la disinfezione periodica dei locali scolastici, dei locali spitalieri e delle abitazioni collettive in genere (caserme, ecc.), la disinfezione degli appartamenti vuoti in occasione di traslochi, ecc.

II. Riguardo al processo da adottarsi, i più raccomandabili sono il processo Flügge e il processo Schering combinato, sia perchè provvedono alla sovrassaturazione dell'ambiente con vapore acqueo, sia perchè non richiedono sorveglianza alcuna durante il funzionamento degli apparecchi.

Il processo Flügge però offre altresì il vantaggio di poter essere eseguito anche *senza apparecchi speciali;* giacchè l'essenziale sta nel limitare la via d'uscita dei vapori antisettici, in guisa da ottenere un'evaporazione sotto una certa pressione.

Ciò si può ottenere sia con palloni di vetro o di rame, sia coi comuni autoclavi da batteriologia funzionanti a valvola aperta, sia ancor meglio con ciambelle di rame a più fori, colle quali l'evaporazione procede più sollecita.

Quanto ai processi Trillat e Schering semplice, essi (e sopratutto il secondo) richiedono l'impiego simultaneo di un generatore di vapor acqueo, a meno che non si tratti di disinfettare degli ambienti che presumibilmente sono già per se stessi saturi d'umidità (come le navi, le stalle e simili), nel qual caso anche l'*Esculapio semplice* potrebbe forse bastare da sè.

III. Riguardo alla quantità di disinfettante ed alla durata della disinfezione, possiamo ritenere questo: che nelle condizioni di ambiente, certamente abbastanza favorevoli, delle mie esperienze, si ottennero buoni risultati già con una dose di 2 grammi di formaldeide per metro cubo e per 24 ore, anche in ambienti di grande capacità, i quali, se, in proporzione della cubatura, presentano un minor sviluppo di superfici in confronto degli ambienti piccoli, offrono però maggiori difficoltà riguardo alla diffusione dei vapori antisettici.

Tuttavia, per maggior sicurezza, considerando la relativa innocuità della formaldeide e la possibilità di neutralizzarla poi, almeno in massima parte, coll'ammoniaca, e calcolando che il prezzo della formaldeide vada diminuendo a misura che aumenta il suo consumo (1), sarà sempre consigliabile di eccedere anzichè lesinare nelle proporzioni del disinfettante; e ciò tanto più, quanto più sfavorevoli sono le condizioni di ambiente (temperatura, ermeticità, quantità e qualità delle superfici, ecc.).

Roma, agosto 1899.

---

II.

SEZIONE DERMATOLOGICA DEL POLICLINICO GENERALE DI TORINO
diretta dal Dott. G. PERONI

# Sifiloderma emorragico degli adulti (2)

## NOTA CLINICA ED ISTO-PATOLOGICA

del dott. G. PICARDI, aiuto.

Fin dal 1885, specialmente da autori americani e tedeschi (SMITH, JENKINS, BÄRENSPRUNG, EPSTEIN, RITTER) (3) era stato osservato che talora in bambini eredo-sifilitici si manifestano emorragie della cute e degli organi interni. Ma a BEHEREND (4) spetta il merito di aver raccolto in un sol quadro i diversi sintomi di queste emorragie e di averle riferite ad un'unica causa, cioè all'infezione sifilitica, instituendo così un'entità morbosa individuale, cui diede il nome di *sifilide emorragica dei neonati* (Syphilis haemorrhagica neonatorum), caratterizzata da ecchimosi cutanee, da emorragie del cordone ombelicale, da enterorragie, da ematuria e da estese emorragie che possono avvenire in qualunque organo in seguito a lesioni accidentali. Questa forma morbosa, messa dapprima in dubbio special-

---

(1) In questi ultimi mesi, il prezzo in Roma della formalina al 40 % Merck è già disceso da L. 5 a L. 4 al chilo e quello delle pastiglie di paraformio Schering da L. 3.50 a L. 2.50 al cento.

(2) Il presente lavoro verrà anche pubblicato in *Archiv für Dermatologie und Syphilis*; alla pubblicazione tedesca andrà unita una tavola a colori.

(3) Citati da PETERSEN. *Ueber Syphilis haemorrhagica neonatorum.* Archiv. f. Derm. u. Syph., 1883, p. 509.

(4) G. BEHEREND. *Ueber Syphilis haemorrhagica neonatorum.* Berliner med. Gesellschaft, 1877. Deutsche Zeitschrift f. prakt. Medicin, 1878.

mente da PETERSEN (1), che l'attribuì ad infezioni micotiche anzichè alla sifilide, fu poi confermata e quasi universalmente accettata per il nuovo contributo statistico e clinico portato dallo stesso BEHEREND (2) e da altri autori, fra cui DEHAUA, WEISS (3), ANDRONICO (4), DE LUCA (5), e per le ricerche anatomo-patologiche di MRACEK (6), il quale, sulla scorta di numerose autopsie ed esami istologici, fece uno studio presso che completo di queste alterazioni.

Ma accanto a questa sifilide dei neonati, che si manifesta con un quadro tutto speciale di alterazioni viscerali e cutanee, in cui il carattere emorragico costituisce la nota dominante, furono descritte, negli adulti, da HAROVITZ (7) e da AIMAR (8), manifestazioni sifilitiche emorragiche localizzate esclusivamente alla cute, che compaiono nel periodo secondario, per lo più accompagnate da altri sifilodermi, e si presentano in generale in quei territorii, dove sono più frequenti i disturbi circolatorii. Tali casi tuttavia sono rimasti isolati e non bene conosciuti, tanto che, mentre nei trattati di sifilografia sono diffusamente descritti i sifilodermi maculosi, papulosi, pustolosi, ulcerosi, ecc., di queste lesioni emorragiche del periodo secondario non si fa cenno alcuno o si parla alla sfuggita. Nè alcun autore, che io sappia, ha finora instituito ricerche istologiche, come già fece MRACEK nella sifilide emorragica dei neonati, per indagarne la patogenesi: lo stesso trattato di UNNA (9) sull'*Istopatologia delle malattie cutanee*, che concede una larga parte allo studio istologico delle manifestazioni cutanee della sifilide, ed il recente e buon lavoro del MANTEGAZZA (10) sulle *Dermatosi sifilitiche*, che riassume tutte le ricerche precedenti su tale questione e vi porta un nuovo contributo di osservazioni personali, tacciono completamente riguardo ai sifilodermi emorragici.

Avendo avuto occasione nella Sezione Dermatologica del Policlinico di osservare un caso di sifiloderma emorragico secondario, ed avendo ottenuto dalla consueta cortesia del dott. PERONI, cui pubblicamente attesto la mia gratitudine, la facoltà di studiarlo istologicamente nel laboratorio annesso alla sezione, ho creduto non del tutto inutile, sia dal lato scientifico che dal lato pratico della dermatologia, riferire il risultato delle mie ricerche.

L'ammalato che mi fornì il materiale di studio N. N. di anni 38, tintore, di Torino, non sofferse, prima dell'attuale, malattie generali, nè ebbe alcun disturbo che rivelasse in lui una tendenza all'emofilia. L'anno passato contrasse una blenorragia, di cui guarì perfettamente. Non è bevitore ostinato e fuma moderatamente.

Si presentò alla nostra sezione il 13 settembre 1897. L'esame clinico fatto allora diede i seguenti risultati:

È un individuo di statura piuttosto alta, alquanto gracile, con scheletro regolare, masse muscolari poco sviluppate, pannicolo adiposo scarso, colorito pallido.

---

(1) C. PETERSEN. *Ueber Syphilis haemorrhagica neonatorum.* Arch. f. Derm. u. Syph., 1883, p. 509; 1884, p. 375.

(2) G. BEHEREND. *Ueber Syphilis haemorragica neonatorum.* Archiv. f. Derm. u. Syph., 1884, p. 57.

(3) M. WEISS. *Ueber Nabelbl. d. Neugeb.* Prager Vierteljahrschr., 1879.

(4) ANDRONICO. *Contributo allo studio della sifilide emorragica nei neonati.* Archivio di patologia infantile, anno 4°, fasc. 4°. Giorn. ital. delle malattie ven. e della pelle, 1886, fascicolo 4°.

(5) DE LUCA. *Sifilide emorragica dei neonati.* Ibidem.

(6) MRACEK. *Ueber Syphilis haemorragica neonatorum.* Archiv. f. Derm. u. Syph. 1887, pag. 117.

(7) HAROVITZ, *Zur Kenntniss der haemorrhagischen Syphilis.* Archiv f. Derm. u. Syph., 1886, p. 351.

(8) AIMAR. Arch. f. Derm. u. Syphilis, 1889, p. 286.

(9) UNNA. *Die Histopathologie der Hautkrankheiten.* Berlin, 1894.

(10) U. MANTEGAZZA. *Sulle dermatosi sifilitiche.* Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle, 1895, fasc. 3° e 4°.

Sull'ambito cutaneo non presenta nulla d'importante all'infuori di alcune varici superficiali alle gambe. Gli organi interni e quelli dei sensi sono normali.

All'esame dei genitali si riscontra sulla pelle dell'asta, nel terzo anteriore del dorso, un po'a destra della linea mediana, un'ulcerazione superficiale a margini sfuggenti, poco secernente, posta sopra un'infiltrazione circoscritta dalla pelle normale e perifericamente alquanto più estesa dell'ulcera. Oltre i caratteri accennati, la durezza cartilaginea, la mancanza di reazione infiammatoria nella cute circostante, l'assenza di ogni dolore, ci fanno fare diagnosi indubbia di *sifiloma iniziale*, il quale era comparso quattro giorni dopo l'ultimo e 25 dopo il penultimo coito. Le ghiandole inguinali, in numero di tre o quattro per lato, mobili, indolenti, più ingrossate a destra, cioè dal lato del sifiloma, confermano sempre più la diagnosi. Curato localmente con lavaggi di sublimato ed applicazioni di euforina polverizzata, l'ulcerazione cicatrizzò in una ventina di giorni, lasciando una cicatrice dura, fortemente pigmentata, bene circoscritta.

Da allora in poi, ad onta delle nostre esortazioni, l'ammalato non si fece più vedere fino al mese di novembre dello stesso anno, in cui erano in pieno sviluppo le manifestazioni del periodo secondario.

Persisteva l'infiltrazione ghiandolare specifica agli inguini ed a questa si era aggiunta quella delle ghiandole cervicali ed epitrocleari, le quali tutte presentavano le note caratteristiche della *panadenopatia sifilitica*. Su gran parte dell'ambito cutaneo era comparsa un'eruzione papulosa, costituita da elementi vari per grandezza e per aspetto. Al dorso ed ai lati del tronco si trattava di piccole papule lichenoidi, da una punta di spillo ad un grano di miglio, sviluppatesi per lo più in corrispondenza dell'orifizio pilo-sebaceo e quindi in gran parte attraversate da un pelo, di forma conica, di color rosso cupo con sfumatura più chiara alla periferia, alcune ricoperte alla sommità da una piccola squama facilmente distaccabile, raggruppate a corimbo od a cerchio (*lichene sifilitico*). Alle estremità inferiori invece, e specialmente alle gambe, oltre ad alcuni gruppi di piccole papule, se ne trovavano delle altre più grosse, fino ad una lenticchia, sparse senza alcun ordine e senza alcun rapporto evidente con le varicosità cui abbiamo accennato, le quali, a seconda dello stadio di sviluppo, presentavano tutte le diverse tinte degli stravasi sanguigni, dal rosso vivo al rosso scuro, al bleu, al nerastro. Erano per lo più rotonde, nettamente circoscritte dal tessuto normale, sul quale si elevavano di due o tre millimetri, dure al tatto, si modificavano pochissimo con la pressione del dito, si presentavano per lo più disseminate e, solo in rari punti, confluenti in numero di due o tre.

Le condizioni generali dell'ammalato erano notevolmente alterate. Egli era profondamente dimagrato ed anemico; accusava grande debolezza, cefalea a tipo gravativo, prevalentemente frontale, e dolori reumatoidi alle articolazioni dei ginocchi, che lo tormentavano specialmente alla sera. Dopo pochi giorni insorse una irite specifica e si ebbe anche una nuova eruzione di papule emorragiche alle gambe. Come cura, all'intento di sperimentare l'azione locale del calomelano sulle papule, si fecero dapprima alcune pennellazioni di calomelano e traumaticina, secondo la formola del dott. Peroni (1), e si ottenne realmente una notevole modificazione dei punti pennellati. Ritenuta però insufficiente ad influenzare le condizioni generali, si intraprese una cura di iniezioni giornaliere di 1 cgr. di sublimato. Dopo trenta iniezioni le condizioni del paziente migliorarono in modo sorprendente: migliorò lo stato di nutrizione generale, cessarono la cefalea ed i dolori reumatoidi, guarì l'irite, scomparvero quasi tutte le piccole papule lichenoidi; le papule emorragiche si appianarono, per la massima parte, lasciando in-

(1) E. Peroni. *Un nuovo metodo per rapidamente guarire le manifestazioni cutanee della sifilide tardiva.* Giornale della R. Accad. di Medicina di Torino, 1892.

tense pigmentazioni di color rosso scuro, rosso giallastro, che durarono ancora per parecchi mesi. L'ammalato da allora in poi non ebbe altre manifestazioni cutanee, nè altri fenomeni di sifilide, all'infuori di qualche dolore reumatoide alle estremità inferiori. Tuttavia ripetè due volte la cura delle iniezioni di sublimato e prese negli intervalli circa 100 grammi di ioduro di potassio.

*Esame istologico.* Per l'esame istologico fu escisso dalla regione posteriore della gamba destra un pezzo di cute della superficie di circa 2 cmq. (comprendendo oltre all'epidermide ed al derma, uno strato abbondante di tessuto cellulare sottocutaneo) sul quale erano tre papule emorragiche della grandezza di una lenticchia, comparse da pochi giorni. Il pezzo fu diviso in quattro parti, sempre procurando che i tagli cadessero sulle papule e fossero perpendicolari a tutti gli strati della cute; queste fette vennero fissate rispettivamente in alcool assoluto, in liquido del Müller, in Zenker ed in Flemming, incluse le prime tre in paraffina, l'ultima in celloidina e sottoposte ai comuni metodi di colorazione con l'ematossilina Bizzozero, con l'ematossilina al cloralio, col picrocarminio, col carminio allume, col processo di Van Gieson; ai recenti metodi di colorazione del protoplasma cellulare proposti da Unna, cioè colorazione col bleu di metilene policromo e decolorazione con miscela di etere-glicerina, colorazione col bleu policromo e decolorazione col tannino; alla colorazione col metodo di Weigert per la dimostrazione della fibrina e dei microrganismi; alla colorazione con l'orceina per le fibre elastiche secondo il metodo di Mibelli; alla colorazione con la safranina per le figure coriocinetiche secondo il metodo di Babes, alla colorazione dei corpi inclusi secondo il metodo di Russel; alla colorazione con la tionina e successiva decolorazione con formalina secondo il metodo di Winkler per mettere in evidenza i cosidetti corpi tingibili e finalmente al metodo di Gram e di Ziehl-Gabblet per la ricerca dei comuni microrganismi ed alla colorazione e decolorazione col metodo di Giacomi per la ricerca dei bacilli di Lustgarten.

Anzi tutto, per non tornare più oltre su questo argomento, debbo dire che la ricerca dei microorganismi eseguita coi diversi metodi diede sempre risultato negativo; così pure non mi riuscì di vedere i corpi tingibili di Winkler (1). Debbo però confessare che non ho molto insistito su questa ricerca poichè lo stesso autore non dà a questi corpi grande importanza, avendoli trovati in altre alterazioni, come ad esempio nel lupus.

Dal complesso dell'esame delle sezioni, alcune eseguite isolatamente, altre, specialmente quelle dedicate allo studio dei vasi, eseguite in serie, ho potuto trarre i seguenti risultati. L'*epidermide* non presenta alterazioni notevoli. Lo strato corneo è sottile, uniforme in tutte le sezioni, sfaldato negli strati superiori, non conserva più alcuna traccia dei nuclei cellulari. Lo strato lucido manca completamente, di modo che il tessuto corneificato confina direttamente col reticolo malpighiano. Nelle sezioni trattate col metodo di Van Gieson lo strato corneo assume una colorazione gialla intensa che cessa bruscamente con una linea netta di demarcazione ove comincia lo strato cellulare sottostante, il cui protoplasma ha una tinta giallo-rosea Lo strato granuloso manca quasi del tutto ed a rappresentarlo stanno poche cellule allungate ed appiattite dall'alto in basso, disposte su una sola linea a grande distanza fra loro. Hanno un nucleo talora unico, ma per lo più fragmentato e intensamente colorato e contengono nel loro protoplasma numerosi granuli di cheratoialina di varia forma e grandezza fortemente tingibili con i colori nucleari e specialmente con l'ematossilina. Oltre queste poche cellule granulose, al limite con lo strato corneo, si trovano altre cellule di forma ovale, col massimo diametro parallelo alla superficie cutanea, prive di cheratoialina, che conservano

(1) F. Winkler. *Ueber tingible Kugeln in syphilitischen Producten.* Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. XLVI, October 1898.

tutti i caratteri dello strato spinoso, ma solo mancano delle ciglia protoplasmatiche o le hanno appena accennate. Lo strato malpighiano è costituito di quattro o cinque ordini di cellule spinose, disposte normalmente, con ciglia e spazii interciliari evidenti. Fra questi ultimi, alquanto dilatati, si vedono dei leucociti che spiccano per la più intensa colorazione dei nuclei, schiacciati, allungati, che si adattano alla forma degli interstizii fra le cellule. Nei canalicoli interciliari si vedono anche delle cellule fusiformi, cariche di pigmento giallastro, in cui non si riesce a distinguere il nucleo. Trattasi probabilmente di leucociti che hanno fagocitato dei globuli rossi distrutti. Le cellule dello strato basale sono alquanto allungate nel senso perpendicolare alla superficie della pelle e per lo più cariche di pigmento, il quale non è uniformemente distribuito, di modo che, mentre in alcuni punti le cellule basali ne sono prive o ne contengono pochi granuli, in altri anche le cellule soprastanti del reticolo ne hanno il protoplasma infiltrato. Qualche cellula del reticolo presenta la degenerazione idropica perinucleare più o meno avanzata. Le cellule in mitosi non oltrepassano il numero che di solito si trova nella cute normale. Nei punti ove l'epidermide riveste l'infiltrazione, che costituisce il centro della papula, le papille appaiono alquanto appiattite e corrispondentemente gli zaffi interpapillari raccorciati. Nelle papille si nota una leggera infiltrazione costituita essenzialmente da piccole cellule rotonde e da globuli rossi, la quale segue in generale i vasi papillari, che si presentano dilatati, pieni di sangue, tanto che si possono seguire fino all'apice delle papille in forma di canalicoli nell'interno dei quali i globuli rossi conservano la loro caratteristica disposizione a pila di monete.

Ma alterazioni più gravi e più importanti risiedono nel derma e nel tessuto sottocutaneo. Nelle sezioni colorate, già a occhio nudo, si vede nel centro della papula una massa compatta, colorata più intensamente delle altre parti della sezione, che lascia presumere un forte accumulo di elementi in quel punto. Esaminata a piccolo ingrandimento si vede che questa massa è realmente costituita da una densa infiltrazione di elementi, i quali nella parte centrale sono tanto stipati da mascherare quasi completamente la struttura primitiva del derma.

Verso la periferia l'infiltrazione va gradatamente diradandosi, non però in modo uniforme, ma a strie, che seguono i fasci connettivi e si fanno più fitte attorno ai vasi, alle ghiandole sudorifere, ai follicoli dei peli, alle fibre dei muscoli erettori. L'infiltrazione che ha il suo massimo d'intensità negli strati profondi del derma, facendosi sempre meno intensa si spinge in alto verso l'epidermide e seguendo i capillari delle papille, raggiunge la sommità di queste; in basso essa si spinge nel tessuto cellulare sottocutaneo seguendo i tramezzi del connettivo fra le cellule di grasso ed ammassandosi più intensamente attorno ai vasi dell'ipoderma. Già a piccolo ingrandimento, più spiccatamente nelle sezioni colorate con ematossilina ed eosina, la massa d'infiltrazione presenta un aspetto variegato, giacchè essa risulta dall'intima mescolanza di elementi di color bleu violetto (preparati colorati con ematossilina) e da elementi di color rosso giallastro o giallo pallido, i quali commisti uniformemente nella parte centrale dell'infiltrazione, si dispongono verso la periferia in strie, ove ora gli uni ora gli altri prevalgono. È da notare che mentre verso la parte superficiale della cute prevalgono gli elementi colorati artificialmente, nelle parti inferiori e nel tessuto sottocutaneo prevalgono gli elementi gialli, evidentemente riconoscibili per globuli rossi del sangue, che qui formano quasi da soli ammassi compatti, in mezzo ai quali, appena qua e là, si nota qualche elemento di diverso colore, come si osserva precisamente in un preparato di sangue che non sia stato abbastanza diluito o disteso abbastanza sottilmente sul vetrino.

Osservando più attentamente, sempre a piccolo ingrandimento, l'infiltrazione del derma, anche nel punto ove essa è più cospicua, si viene a distinguere traccie di follicoli piliferi e di ghiandole sudorifere, anzi in una serie numerosa di sezioni ho

potuto seguire un resto di follicolo con un avanzo di pelo nell'interno che costituiva il nucleo dell'infiltrazione, quasi che questa avesse avuto origine attorno a quello.

Delle lesioni dei vasi del derma e dell'ipoderma, alcune delle quali già apprezzabili a piccolo ingrandimento, diremo in seguito; per ora fermiamoci a descrivere minutamente la costituzione dell'infiltrato. In essa coi più forti ingrandimenti e coi diversi metodi di colorazione si possono distinguere varie specie di elementi: 1°. Piccole cellule rotonde, con scarso protoplasma, a nucleo per lo più unico, ma talora anche fragmentato, sempre intensamente colorato. Esse costituiscono la massa principale dell'infiltrazione. 2°. Globuli rossi assai numerosi, qua intimamente commisti agli altri elementi, là disposti a strie le quali seguono i fasci del connettivo. Per la massima parte essi conservano la loro forma normale, ma a misura che ci si allontana dal focolaio d'infiltrazione si presentano più o meno alterati, fino ad essere interamente distrutti e ridotti a semplici granuli di pigmento ematico 3°. Cellule più grandi delle precedenti di varia forma, per lo più allungate, ovali, reniformi, fusate con grosso nucleo ovale, poco colorato, granuloso contenente uno o due nucleoli, rappresentanti tutti gli stadii di passaggio dalla cellula così detta epitelioide all'elemento fisso del connettivo. 4°. Cellule giganti in numero di 5 o 6 per preparato di varia forma, per lo più rotondeggianti o triangolari e di varia grandezza, con protoplasma omogeneo o granuloso, con numerosi nuclei disposti su una o più serie alla periferia. 5°. Nelle sezioni colorate secondo il metodo di Unna, col bleu di metilene policromo e decolorate con la miscela di etere-glicerina, si notano in mezzo all'infiltrazione alcune cellule alquanto più grosse delle comuni cellule rotonde con nucleo intensamente colorato, con protoplasma granuloso ed anch' esso assai colorato, tanto che in alcune non v' è una distinzione netta fra questo e quello, e l' elemento si presenta come una massa granulosa oscura di forma rotondeggiante o cubica. Esse però sono in numero assai minore delle prime tre specie. 6°. Sempre nelle sezioni colorate col metodo di Unna, verso la periferia dell'infiltrazione, attorno ai vasi, attorno alle ghiandole sudorifere, si osservano numerose cellule di varia grandezza a nucleo ovale fortemente colorato in azzurro, circondato da abbondante protoplasma granuloso colorato in rosso. Alcune hanno forma poligonale, alcune si presentano allungate, altre fusate con lunghi prolungamenti. I contorni sono per lo più netti per la distinta colorazione del protoplasma, solo in alcune si presentano sfumati perchè i granuli sono fuori del contorno cellulare; in alcuni punti anzi si vedono piccoli ammassi di granuli color rosa evidentemente appartenenti a cellule di cui non si scorge più il nucleo. Esse infine presentano tutti i caratteri delle cellule descritte da Ehrlich col nome di *cellule granulose o mastzellen*. Mentre tutte queste specie di cellule si trovano più o meno numerose nel derma e nello strato papillare, nell'ipoderma l'infiltrazione è costituita solo da piccole cellule rotonde mono- e polinucleate, da globuli rossi, da poche cellule epitelioidi e da qualche cellula plasmatica, mancano completamente le cellule giganti e le cellule granulose di Ehrlich.

Nel centro dell'infiltrazione dermica, mentre si distinguono chiaramente le traccie di un follicolo pilifero ed alcuni gomitoli di ghiandole sudorifere, non si riesce a vedere dei vasi; essi invece sono numerosi verso la periferia e costituiscono il centro di altri piccoli focolai d'infiltrazione, non mai tanto intensa quanto quella che forma il nucleo della papula. Essi, e prevalentemente le vene, appaiono dilatati ed infarciti di globuli rossi, i quali, mentre in alcuni conservano immutata la loro forma, in altri sono notevolmente alterati e formano un ammasso granuloso giallo rossastro. Evidentemente qui trattasi di vere e proprie trombosi. Le pareti dei vasi arteriosi e venosi presentano lesioni di grado diverso, che colpiscono specialmente l'aventizia e l'intima, mentre la media rimane intatta o presenta una leggera infiltrazione di cellule rotonde fra le fibre musco-

lari. Così pure la membrana elastica è solo alterata ove il processo è più avanzato; quivi si presenta interrotta in uno o più punti e talora può scomparire completamente. Le lesioni dell'avventizia sono date da una infiltrazione più o meno intensa di piccole cellule, le quali, nei gradi avanzati, costituiscono un involucro completo attorno al vaso; le lesioni dell'intima variano da un semplice rigonfiamento dell'endotelio ad un'abbondante proliferazione del medesimo, che può condurre fino alla completa chiusura del lume vasale.

Anche la sostanza fibrillare del connettivo dermico non rimane indifferente al processo flogistico: nella massa centrale, il forte aumento di elementi non permette di vedere i fasci di connettivo, neppure nelle sezioni colorate coll'ematossilina ed eosina o col metodo di Van Gieson; alla periferia, ove l'infiltrazione è minima, essi appaiono rigonfi e talora, perduto l'aspetto fascicolato, si presentano in forma di masse omogenee. Le fibre elastiche mancano anch'esse o sono mascherate dagli elementi, nel centro dell'infiltrazione, ma non presentano nulla di anormale nelle altre parti del derma e nello strato papillare, ove con la colorazione all'orceina si vedono in forma di filamenti sottili, numerosamente ramificati, raggiungere lo strato basale dell'epidermide.

Non meno importanti sono le alterazioni del cellulare sottocutaneo. Mentre nel derma prevale l'infiltrazione flogistica, qui le lesioni vasali e l'emorragia costituiscono le note dominanti. Globuli rossi per lo più inalterati, mescolati a scarse cellule rotonde, seguono i fasci del connettivo ed il margine delle cellule adipose e formano attorno a queste un reticolo più o meno regolare; in punti ove lo stravaso è stato maggiore, essi costituiscono estese chiazze di varia forma, compatte al centro, che verso la periferia prendono il solito aspetto reticolato. L'infiltrazione di piccoli elementi rotondi si osserva qua e là sempre attorno ai piccoli vasi che decorrono negli interstizii del connettivo. Notevole è il fatto che qui, anche in alcuni piccoli focolai circoscritti di intensa infiltrazione, non mi riuscì mai di vedere cellule giganti.

I vasi presentano presso a poco le medesime alterazioni di quelli del derma; le vene appaiono dilatate e piene di sangue, la loro tonaca esterna è infiltrata di piccole cellule rotonde. Le arterie, oltre all'infiltrazione dell'avventizia, presentano le solite note dell'endoarterite obliterante, che arriva fino all'occlusione completa del lume, di modo che, in tali punti, si presentano come focolai circoscritti d'infiltrazione ove, ora le cellule rotonde, ora gli elementi connettivi prevalgono a seconda dello stadio meno o più avanzato del processo, per cui si riconoscono come vasi solo per qualche residuo di membrana elastica e di fibre muscolari liscie.

Nè nel derma, nè nel cellulare sottocutaneo, mi riuscì di vedere vasi, le cui pareti in qualche punto avessero perduto in tutti gli strati la loro contiguità. A questo proposito debbo notare che in due o tre preparati osservai un fascio di fibre muscolari liscie disposte circolarmente, situato profondamente nell'ipoderma, che, per la sua vicinanza ad una larga chiazza emorragica, poteva, ad un esame poco accurato, dare l'idea di un residuo di parete vasale. Se non che le sezioni successive dimostrarono trattarsi di fibre di un muscolo erettore.

Riassumendo i caratteri istologici della lesione, vediamo che essa non differisce gran fatto dalle comuni papule sifilitiche, o, per meglio dire, alla solita struttura della papula qui si aggiunge un nuovo carattere che predomina su tutti gli altri, e dà un'impronta speciale alla dermatosi, l'emorragia. Su questa torneremo in seguito quando tenteremo spiegarcene la patogenesi; per ora fermiamoci alquanto ad esaminare i caratteri che questa efflorescenza ha comuni con gli altri sifilodermi papulosi.

Quantunque per la forma, per la grandezza e per tutto l'insieme dei caratteri clinici, queste lesioni elementari debbansi considerare come papule lenticolari, la loro struttura istologica le accosta più alle papule miliari o lichenoidi,

le quali abbiamo già detto trovarsi sparse in altre parti della cute del nostro ammalato. Volendo comparare il reperto istologico di queste papule a quello di altre dermatosi sifilitiche affini, senza ricordare i lavori su tale argomento di KAPOSI, di NEUMANN, di CORNIL, ecc., mi riferirò a quelli più recenti di MANTEGAZZA e di UNNA. Il fatto che primo attrae l'attenzione è la forte infiltrazione cellulare nel centro della papula; essa però non si limita allo strato papillare e sotto-papillare del derma, ma si estende anche al connettivo sottocutaneo framezzo alle cellule di grasso e nei sepimenti fibrosi che si diramano fra esse. Qui adunque si tratta di un processo flogistico che sorpassa in profondità quello delle comuni papule sifilitiche, in cui l' infiltrazione è generalmente limitata alla rete superficiale e profonda, ma non giunge mai all'ipoderma.

Abbiamo visto che l' infiltrazione è assai manifesta attorno ai vasi, da cui pare abbia origine, ma è pure assai intensa attorno a tutti gli organi della cute, cioè alle ghiandole sudorifere, ai muscoli erettori ed in special modo attorno ai follicoli dei peli, i quali costituiscono il centro della papula. Questo è appunto uno dei caratteri che ravvicina questi elementi alle papule lichenoidi, che per lo più si svolgono attorno ad un follicolo pilifero. Ma un altro carattere che a quelle ancor più li avvicina è la presenza di numerose cellule giganti.

Quantunque tali cellule non sieno assolutamente esclusive delle papule lichenoidi e possano trovarsi anche nelle lenticolari, pure in quelle costituiscono un carattere quasi costante, tanto che hanno fatto sospettare che ivi si trattasse di un processo misto di sifilide e di tubercolosi, mentre nella papula lenticolare costituiscono un reperto accidentale ed il MANTEGAZZA che ha diretto in modo speciale la sua attenzione su tale argomento, le trovò una volta sola su sei papule esaminate, appartenenti a sei individui diversi. Le riscontrò invece più abbondanti nel periodo di risoluzione della papula. Un altro fatto degno di nota è la mancanza di cellule giganti nel connettivo sottocutaneo; carattere questo che distingue la dermatosi in discorso dalle gomme sottocutanee, ove le cellule giganti sono numerose e possono avere origine dalle stesse cellule adipose come dimostrò PHILIPPSON (1).

Sul significato delle cellule giganti sarebbe ormai inutile insistere dopo i lavori di HEIDENHEIN, di WEISS, di ZIEGLER, di TOLMA, di BIZZOZERO, di MARTIN, i quali tolgono ad esse ogni carattere di specificità, avendo dimostrato che possono trovarsi in tutti i processi d'infiammazione cronica, compresi quelli prodotti dall'introduzione di corpi stranieri nei tessuti. Se non che il PELLIZZARI ed il MANTEGAZZA, tornando recentemente sull'antica idea del KAPOSI, il quale aveva osservato che le eruzioni sifilitiche miliari, che sono precisamente quelle ove le cellule giganti appaiono più numerose, si trovano qualche volta in individui cachettici, scrofolosi o tubercolotici, istituirono ricerche microscopiche sulle papule lichenoidi di individui con abito scrofoloso o tubercolare, e vennero alla conclusione che, pur non avendo dati positivi per stabilire che dette lesioni corrispondono a vere simbiosi dei due agenti specifici, devesi ritenere che il terreno scrofoloso non sia estraneo nel conferire alle manifestazioni sifilitiche una struttura speciale. Io per mio conto debbo notare che il mio paziente pur presentando un sifiloderma lichenoide al tronco e papule lenticolari emorragiche, contenenti numerose cellule giganti, agli arti, quantunque non fosse assai robusto, pure non presentava alcun segno di scrofola nè di tubercolosi; e ciò anche per consenso dell'egregio dott. SCARPA, direttore della sezione per le malattie di petto al Policlinico generale, che gentilmente si prestò all'esame dell'ammalato.

Riguardo alla natura degli elementi rotondi che costituivano la grande massa

(1) L. PHILIPPSON. *Delle gomme sifilitiche e loro dipendenza da alterazioni vasali.* Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle, 1898, fasc. IV.

dell'infiltrazione, per quanto nella colorazione dei preparati, oltre i comuni metodi istologici, mi sia ripetutamente servito di quelli proposti da Unna per lo studio della struttura del protoplasma cellulare, non mi sento in grado di esprimere alcuna opinione; non posso dire cioè se il processo iniziale infiammatorio sia rappresentato da una proliferazione delle cellule fisse del connettivo e l'immigrazione dei leucociti sia un fatto secondario, come vuole Unna, il quale dà la massima importanza alle sue *plasmazellen*, o se queste cellule plasmatiche non sieno altro che forme di passaggio fra il leucocito e l'elemento fisso del connettivo e quindi tutto si riduca alla solita emigrazione di leucociti con successiva organizzazione dell'infiltrato, come vuole Neisser.

Io ho rivolto in modo speciale l'attenzione alla ricerca delle plasmazellen in mezzo all'infiltrato. I caratteri delle cellule plasmatiche oltre che nei lavori di Unna, sono riassunti e precisati in modo assoluto in un lavoro di Menahem Hodara (1), il quale per dimostrare che esse sono un prodotto esclusivamente patologico, le cercò nei diversi organi ematopoietici normali. Trattate col bleu policromo, le cellule plasmatiche presentano un protoplasma piuttosto abbondante, intensamente colorato; hanno un nucleo di media grandezza per lo più eccentrico, contenente grossi granuli di cromatina; hanno forma cubica o rotondeggiante e non presentano mai prolungamenti protoplasmatici. Di questi caratteri quelli a cui l'autore dà maggior peso sono l'abbondanza di protoplasma che ha fatto dare da Unna il nome di plasmazellen a questi elementi e l'intensa colorazione, che per Hodara costituisce un carattere assolutamente differenziale, tanto che ogni cellula con protoplasma pallido non deve considerarsi, secondo questo autore come cellula plasmatica. Ora cellule che rispondessero a questi caratteri ne ho trovate assai poche ed anche queste, che secondo Unna dovrebbero considerarsi come cellule provenienti dal connettivo, io non comprendo perchè non possano interpretarsi come grossi leucociti mononucleari emigrati dai vasi assieme ai polinucleati, ai linfociti piccoli ed ai globuli rossi, di cui è costituita in massima parte l'infiltrazione. Nè credo che per cellule plasmatiche nel senso di Unna debbano interpretarsi, come crede il Pellizzari (2), le cellule a nucleo chiaro, ovolare allungato reniforme, evidentemente di natura connettiva, che corrispondono a quelle chiamate cellule epitelioidi.

Senza voler esprimere alcun parere su una questione tanto importante, a me basta accennare che fin tanto che rimane insoluto il problema sulla natura degli elementi d'infiltrazione, non trovo giustificata la denominazione di *plasmoma* data da Unna ai processi sifilitici in sostituzione a quella di *granuloma*, ormai consacrata dalla patologia.

Ed ora veniamo al carattere principale che distingue la lesione in discorso, da tutte le altre dermatosi sifilitiche, cioè all'emorragia.

Vediamo un momento come vengano interpretate le emorragie cutanee in genere e quelle della sifilide emorragica dei neonati in ispecie. Sack (3) che si è occupato, in un interessante ed accurato lavoro, di questo argomento, dopo aver esposto le diverse teorie di Stricker, di Cohnheim, di Arnold, di Virchow, di Recklinghausen, alcune favorevoli alla diapedesis, altre alla rexis, espone il ri-

(1) Menahem Hodara, *Kommen in den blutbereitenden Organen des Menschen normalerweise Plasmazellen vor?* Monatshefte f. prakt. Dermat., 1896, n. 2, Bd. XXII.

(2) Pellizzari nel capitolo sulla sifilide del *Trattato italiano di patologia e terapia medica*, di Cantani e Maragliano, così si esprime parlando dell'istologia della papula: . . . . *si vedono ben distinte le cellule « epitelioidi », oggi chiamate più giustamente dall'*Unna *« plasmatiche »*.

(3) A. Sack. *Beiträge zur Kenntniss der Hautblutungen.* Monatshefte f. prakt. Dermatol. Bd. XVII, n. 2, 7, 12, 1893; Bd. XX, n. 4, 5, 1895.

sultato di numerose ricerche istologiche su diverse forme di emorragie cutanee che risolvono, almeno in parte, la patogenesi di queste lesioni.

Egli in un caso di tubercolosi polmonare all'ultimo stadio, accompagnato da numerose emorragie cutanee, in un caso di emorragie cutanee da infezione difterica, in casi di porpora emorragica e di scorbuto, riuscì a vedere nel derma e nel connettivo sottocutaneo, in mezzo o in vicinanza al focolaio emorragico, vasi con pareti lacerate da cui fuoruscivano gli elementi del sangue. Per cui conclude che nella maggior parte delle emorragie cutanee *non infiammatorie* lo stravaso avvenga per lacerazione delle pareti vasali, mentre nei processi infiammatorii egli ritiene che l'emorragia debba avvenire per diapedesi. L'autore inoltre accenna ad alcuni criteri per riconoscere se uno stravaso sia di natura diapedetica o diarragica ed oltre alla proporzione numerica fra globuli rossi e globuli bianchi, insiste specialmente sulla presenza della fibrina nei focolai emorragici per distinguere una forma dall'altra Io debbo confessare che a questo riguardo sia col metodo classico di Weigert per la colorazione della fibrina, che con quello recentemente proposto da Unna (colorazione col bleu policromo e decolorazione con tannino al 33 %) non ho potuto ottenere risultati decisivi. Stando dunque nel nostro caso alla proporzione numerica degli elementi, che è pur sempre il carattere più sicuro, ed alle opinioni di Sack, l'emorragia del derma deve ritenersi di natura diapedetica.

Nell'ipoderma l'infiltrazione infiammatoria è scarsa e le chiazze emorragiche sono costituite in gran parte da elementi che conservano le proporzioni numeriche che hanno nel sangue circolante; dobbiamo quindi ammettere che, oltre al trapelamento attraverso le pareti vasali, sia avvenuta la rottura di piccoli capillari che sfuggono all'esame microscopico. E ciò è anche logico supporre, perchè qui i vasi si trovano in condizioni meno favorevoli che nel derma per resistere ai disturbi circolatorii ed agli agenti che tendono ad alterare l'integrità delle loro pareti, decorrendo essi in mezzo alle cellule adipose ed essendo appena rinforzati da poche fibre connettive ed elastiche, che formano i sepimenti intercellulari. E appunto al confine fra il derma ed il connettivo sottocutaneo che sono state notate più frequentemente da Sack le rotture dei vasi nelle diverse emorragie.

Neanche nella sifilide emorragica dei neonati, per quanto le emorragie sieno assai più gravi, nessuno degli autori, che si occupò di quest'argomento, riuscì a vedere vasi rotti. Schütz (1) non trovò che alterazioni delle piccole arterie, consistenti in ispessimento della muscolare e dell'avventizia, mentre l'intima era intatta. Fischl (2) in sette autopsie di neonati affetti da sifilide emorragica, non riuscì a riscontrare alcuna alterazione speciale nei vasi. Mracek (3) in 132 autopsie di eredo-sifilitici non riscontrò che i soliti caratteri dell'endo-arterite ed endoflebite dei piccoli e medii vasi ed attribuisce le emorragie agli squilibri circolatorii che si producono nei vasi già alterati nella vita intra-uterina, al momento della nascita, allorchè cessa la circolazione fetale ed incomincia la funzione dei polmoni.

Che però le alterazioni dei vasi, provenienti dalla sifilide, non sempre si arrestino all'obliterazione del lume vasale ed al consecutivo ristabilimento della corrente per le vie collaterali o per canalizzazione del connettivo neoformato, ma possano anche giungere fino alla necrosi e lacerazione di tutte le tonache,

---

(1) Schütz. *Beiträge zur pathol. Anatomie*. II Prag., 1880, p. 96.

(2) R. Fischl. *Zur Kenntniss der hämorrhagischen Diathese hereditär-syphilitischer Kinder*. Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. VIII.

(3) Mracek. L. c.

lo ha dimostrato per i vasi cerebrali, in un recente lavoro, Rodolfo Stanziale (1). Egli mise in chiaro che nelle arterie cerebrali, colpite da sifilide, il processo infiammatorio si sviluppa primitivamente dalla tunica esterna, sotto forma di infiltramento parvicellulare, più o meno diffuso ed abbondante, ora negli strati esterni, ora negli interni, talora disseminato, con notevole neoformazione di vasi sanguigni, in corrispondenza dei quali l'aggruppamento degli elementi d'infiltrazione è sempre più cospicuo, in modo da far ritenere, con tutta probabilità, essere questi il punto di partenza dell'alterazione. Sotto questa forma linfoide il processo nell'avventizia persiste lungo tempo, dopo il quale subisce di ordinario una fase fibrosa e molto più raramente un esito degenerativo (necrosi da coagulazione). La media e l'elastica sono interessate solo quando le alterazioni della tunica interna sono assai avanzate. La prima comincia coll'essere anche essa infiltrata di elementi cellulari, si vede poscia assottigliarsi, atrofizzarsi e nei gradi avanzati sparire completamente.

L'elastica si ispessisce in principio, si assottiglia nei gradi inoltrati, si interrompe nella sua continuità ed in ultimo scompare anch'essa. L' interna presenta le alterazioni più importanti, che vanno dalla semplice iperplasia endoteliale all'infiltrazione parvicellulare, con spiccata tendenza alla neoformazione fibrosa, con successiva formazione di trombi otturanti che possono anch'essi organizzarsi in giovane connettivo. La massa neoplastica, per effetto della retrazione fibrosa, può essere canalizzata e permettere in tal modo il ristabilirsi della circolazione sanguigna limitata o del tutto annullata; talora le pareti vasali, retratte dalla neoformazione o degenerate dal processo infiammatorio, cedono alla pressione sanguigna, si sfiancano formando dei piccoli aneurismi nelle piccole arterie e nei capillari, che da ultimo si lacerano e danno luogo a stravaso di sangue.

Certo le condizioni anatomiche dei vasi cutanei sono molto diverse da quelle dei vasi cerebrali; questi non sono sostenuti, come quelli della cute e specialmente del derma, da un compatto intreccio di fibre connettive ed elastiche, e ciò spiega perchè nell'encefalo, ove processi patologici di varia natura sono per lo più accompagnati da emorragie e perfino le semplici iperemie possono determinare stravasi sanguigni, anche la sifilide frequentemente dia luogo alla formazione di aneurismi ed alla rottura dei vasi, mentre nella cute le manifestazioni sifilitiche emorragiche costituiscono un fatto raro e solo si presentano quando l'alterazione dei capillari raggiunge il massimo grado, o quando disturbi circolatorii preesistenti favoriscono la fuoruscita dei globuli rossi.

Da quanto ho esposto credo di poter concludere:

1. *Accanto ai sifilodermi maculosi, papulosi, pustolosi, ulcerosi,* ecc., *deve ammettersi un* SIFILODERMA SECONDARIO EMORRAGICO, *caratterizzato da sintomi clinici e da struttura istologica speciali.*

2. *Questa dermatosi sifilitica si manifesta con predilezione nei territori ove preesistono disturbi circolatorii.*

3. *Essa è prodotta da un processo d'infiltrazione parvicellulare e connettiva dei vasi del derma e dell'ipoderma e del tessuto circostante che ha per risultato la fuoruscita del sangue con tutti i suoi elementi, o per trapelamento attraverso alle pareti degenerate, o per rottura dei capillari, profondamente alterati.*

---

(1) R. Stanziale. *Ricerce istologiche sulle alterazioni luetiche delle arterie cerebrali.* Annali di nevrologia, fasc. 1-3, 1893.

Id. *Ulteriori ricerche istologiche sulle alterazioni luetiche delle arterie cerebrali.* Giornale ital. delle mal. ven. e della pelle, 1897, fasc. IV.

III.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
Direttore supplente Prof. E Rossoni

# La glicosuria da diuretina

## RICERCHE CLINICHE

del Dott. GUGLIELMO GOBBI.

Le glicosurie sperimentali in questi ultimi anni furono oggetto di numerose ed interessantissime ricerche. Infinite sono le vie che si tentarono per scoprire le leggi che presiedono alle attività di organi diversi per cui in condizioni patologiche svariatissime si manifesta il fenomeno della glicosuria. Noi non vogliamo passare qui in rivista tutti i lavori fatti sull'argomento nè riferirne i risultati: ci limiteremo ad accennare quelli che più da vicino riguardano le nostre ricerche.

Jacobi (1) nel 1896 riferì che la somministrazione agli animali di gr. 0. 10 a gr. 0. 30 di solfato di caffeina portava un aumento della quantità delle orine e glicosuria. Una eguale azione egli riscontrò nel natrobenzoato di caffeina e nella diuretina. Era condizione essenziale per ottenere la glicosuria che gli animali avessero ricevuta una alimentazione ricca di idrati di carbonio.

L'O. nutriva i suoi animali con barbabietole. In alcuni conigli sottoposti a dieta di pane, crusca e fieno non ottenne con gli stessi farmaci poliuria nè glicosuria. In uno di questi conigli fece una iniezione di caffeina direttamente nelle vene mesenteriche e siccome non ottenne glicosuria ne inferì che questa non dipende dall'azione che esercita il rimedio sopra il fegato perchè portato quello direttamente sull'organo la glicosuria non avrebbe potuto mancare. Dalle sue ricerche Jacobi concluse che l'eliminazione dello zuccaro sta in rapporto diretto con l'azione diuretica dei farmaci e si protrae ancora quando questa è cessata. Egli volle interpretare il fenomeno ammettendo un aumento della pressione secretoria nel rene, la quale durerebbe oltre la cagione che la determina ed affermò che quello è un diabete renale, non effetto di una funzionalità attiva del rene nel separare lo zucchero dal sangue, ma conseguenza soltanto di una secrezione renale aumentata.

Klemperer (2), avendo considerato questi esperimenti, affermò che l'aumento

(1) Jacobi. Archiv für exp. Path. und Pharm. Band 35.
(2) Klemperer. Berliner klinische Woch., 1896.

della diuresi per quei farmaci può essere causa di glicosuria quando sia aumentata la quantità di glucosio nel sangue dell'uomo e così assegnò un posto clinico nella patologia della glicosuria al diabete renale. Egli disse che in quel modo si deve interpretare la glicosuria prodotta nei cardiaci dalla abbondante diuresi, dopo la somministrazione della digitale, allorchè i cibi da essi mangiati prima furono ricchi d'idrati di carbonio.

Neumann (1) somministrando la diuretina ottenne una sola volta la glicosuria in un malato di cuore. Aveva questo 43 anni e presentava edemi, cianosi, bronchite, reni da stasi, ipertrofia dei due ventricoli, insufficienza aortica e coronarite. Le orine oscillavano da 400 a 800 cc. Per quattro giorni gli furono somministrati 4 gr. di diuretina e la diuresi salì rispettivamente a cc. 900, 2600, 3700, 6400. Essa era maggiore di notte (dieci volte quella del giorno) ed in quelle orine si rinvenne lo zuccaro dimostrandolo al polarimetro e con i cristalli di fenilglucosazono. Sospesa la propinazione della diuretina, nelle orine della notte e del giorno appresso fu trovato ancora il glucosio.

Al secondo giorno cessando la poliuria scomparve pure la glicosuria. Neumann ritiene che nel suo caso per cagione dell' insufficienza cardiaca si avesse un accumulo nel sangue di zuccaro che veniva eliminato dai reni come la quantità dell'orina aumentava. In altri casi di tumori multipli dell'intestino, di reni raggrinzati, di albuminuria intermittente, dando diuretina non ottenne mai glicosuria.

Strauss (2) somministrò a dei malati gr. 100 di glucosio anidro sciolto in gr. 500 d'acqua, a digiuno, e poi ha ricercato lo zucchero nell'orina delle 5 ore successive senza dare alimenti. A due malati con sintomi di stasi ai quali per alcuni giorni aveva somministrato gr. 5 di diuretina, pro die, per eccitare la diuresi, la quale raggiunse litri 2 1/2 a 3, fece prendere gr. 100 di glucosio assieme a gr. 2 di diuretina; ma non rintracciò nelle orine zuccaro che fermentasse.

Richter (3) nell'anno scorso ritentò queste ricerche. Egli sottopose gli animali a nutrimento ricco d'idrati di carbonio e poi somministrò ad essi vari preparati di caffeina ed ottenne sempre glicosuria associata a orinazione più o meno considerevole. Egli volle provare allora altri preparati diuretici, quali l'acetato di sodio, il nitrato di sodio, ma non constatò mai eliminazione di glucosio per le orine. Da ciò concluse che un unico gruppo dei diuretici costituito dai preparati di caffeina produce contemporaneamente poliuria e glicosuria.

Sembra dunque che questa glicosuria non sia in rapporto con la diuresi, ma con l'azione specifica dei preparati di caffeina.

Richter fece pure delle ricerche nel sangue degli animali dopo le iniezioni di diuretina e constatò una iperglicemia che supera, egli dice, di molto quella che si osserva dopo l'ingestione di idrati di carbonio.

---

(1) Neumann. Arch. für exp. Path. Band 36.
(2) Strauss. Deut. med. Woch., 1897.
(3) Richter. Zeitschrift für klinische Medicin, Band 35.

Il fatto che la glicosuria da preparati di caffeina si verifica soltanto allorchè negli animali furono in precedenza introdotte abbondanti quantità di idrati di carbonio, chè diversamente essa non si verificherebbe, indica, egli dice, in unione alla iperglicemia constatata, quale organo separatore dello zuccaro non il rene, ma il fegato. Per provare questa sua induzione egli istituì gli esperimenti che qui riferisco.

Tenne a digiuno per cinque giorni alcuni animali di eguale peso e grandezza; poi somministrò ad essi gr. 15 di glucosio e dopo 15 ore a due di essi un grammo di diuretina. Uccise dopo altre 15 ore gli animali e determinò la quantità di glicogene nei loro fegati col metodo di Külz. Gli animali cui era stata somministrata la diuretina contenevano meno glicogene nel fegato che gli altri.

Richter riassume i risultati delle sue ricerche così: La glicosuria da diuretina e preparati caffeici non ha per sè stessa nulla a che fare con la diuresi, ma essa appartiene al grande gruppo delle cosidette glicosurie epatogene, le quali insorgono per ciò che il fegato diviene incapace di servire come ricettacolo degli idrati di carbonio in forma di glicogene. E per dare una interpretazione al fenomeno egli ammette che quei preparati esercitino un'azione sui vasomotori ed in conseguenza di una dilatazione dei vasi sanguigni del fegato e di una aumentata circolazione di sangue in esso, probabilmente per un disturbo indiretto della formazione della linfa, conducano ad un aumento della formazione di zuccaro nel fegato ricco di glicogene.

Egli conclude che non è la diuresi che produce la glicosuria, ma che nella iperglicemia che produce la glicosuria si deve vedere pure il fattore per il prodursi della poliuria.

I risultati di queste ricerche venivano a mettere sotto un nuovo aspetto il fenomeno di cui ci occupiamo. Ammettendo l'ipotesi del Richter si sarebbe potuto supporre che la glicosuria da diuretina potesse essere un indizio dello stato anatomico e funzionale del fegato, ciò che sarebbe stato un acquisto prezioso per la clinica. Bisognava però prima dimostrare che come negli animali così anche nell'uomo la glicosuria da diuretina è costante, del che si poteva benissimo dubitare dal momento che Strauss somministrando glucosio e diuretina non ottenne mai la glicosuria ne' suoi malati.

Allo scopo di portare il nostro modesto contributo a questo capitolo della clinica ancor tanto discusso pensammo di istituire metodicamente alcune ricerche sugli ammalati per vedere se da esse qualche fatto nuovo potesse emergere e confermarci le vedute del Richter od offrirci nuove vie alla interpretazione del fenomeno.

*
* *

La glicosuria alimentare si manifesta in seguito alla ingestione di notevoli quantità di zuccaro quando il potere di riduzione dell'organismo non riesce più a trasformare quella sostanza e ad accumularla nei suoi tessuti. Allora i reni tendono ad eliminare l'eccesso che turba nel sangue le normali proporzioni, finchè nuove ragioni di equilibrio entrano in azione.

Il potere di assimilazione del glucosio nell'uomo fu studiato da molti; e le quantità determinate sono in gran parte discordi perchè nelle ricerche furono adoperate sostanze diverse. I tedeschi adoperano per lo più il glucosio, i francesi il saccarosio. Le cifre oscillano da gr. 100 a gr. 250 e ciò in rapporto, oltre che colla qualità dello zuccaro somministrato, anche col potere di assorbimento del tubo intestinale, con l'ora della somministrazione, col peso del corpo e con l'età.

Il glucosio ha un coefficiente di utilizzazione, da parte dell'organismo, più alto del saccarosio. Nel digiuno diminuisce il potere di assimilazione (Hofmeister), L'utilizzazione del glucosio è in rapporto diretto col peso del corpo (Evoli) ed è più elevata nei bambini (Finizio).

Evoli (1) ha dimostrato che il limite massimo di distruzione del glucosio in un adulto non oltrepassa la quantità di gr. 3.5 a gr. 4 per chilogramma di peso del corpo. Questo limite nei bambini è di gr. 6.5 a gr. 7 come dimostrò Finizio (2).

Campagnolle afferma che il limite massimo di assimilazione del glucosio per l'uomo è di gr. 200.

Le variazioni di questo coefficiente nelle diverse malattie furono poco studiate.

I francesi sostengono tuttora, sebbene risulti molto incerto (3), che il potere di assimilazione è diminuito nelle malattie di fegato. Albu (4) asserisce che la glicosuria alimentare non fu mai provocata nella sclerosi renale. Achard e Castaigne (5) dicono che quando esiste nefrite il massimo di assimilazione si eleva.

Si comprende, considerando i risultati così diversi ottenuti dagli OO., la necessità di istituire sempre esperienze comparative sul medesimo ammalato per poter essere sicuri dei risultati ottenuti quando si voglia ricercare la glicosuria da diuretina.

---

(1) Evoli. *La glicosuria alimentare.* Atti dell'VIII Congresso di Medicina interna. — Napoli, 1897.

(2) Finizio. *La glicosuria alimentare nell' infanzia.* La Pediatria, n. 1, 1899. Napoli.

(3) Schupfer. Bollettino della R. Accad. med. di Roma. Anno 24, fasc. 1°.

(4) Albu. Semaine médicale, 1897.

(5) Achard e Castaigne. Semaine médicale, 1897.

*
* *

Per le nostre esperienze scegliemmo malati di cuore, malati di fegato e nefritici.

Abbiamo sempre somministrato glucosio anidro sciolto in gr. 500 di acqua. Un giorno si faceva prendere al malato il solo glucosio; in un altro giorno si dava il glucosio assieme alla diuretina.

La propinazione veniva fatta sempre alla mattina, a digiuno, nello spazio di un'ora. La ricerca del glucosio nelle orine si eseguiva separatamente nelle prime sei ore dalla ingestione; dopo 10 e dopo 24 ore.

I metodi di ricerca adottati furono quelli del Trommer, del Nylander, dei cristalli di fenilglucosazono, della fermentazione.

Avemmo occasione di notare che la reazione meno sensibile alle traccie minime di glucosio è quella del Nylander (0.50 per mille). La reazione del Trommer è più sensibile; ma può trarre in inganno da sola, poichè spesso dopo l' ingestione del glucosio constatammo che le orine davano una riduzione di colore giallo-aranciato del solfato di rame, senza precipitato evidente, anche quando le prove dei cristalli e della fermentazione mancavano.

La ricerca con la fenilidrazina riesce positiva per quantità di gr. 0.25 per mille come potemmo constatare; mentre la fermentazione, per queste proporzioni, si palesa con bollicine di gas appena percettibili.

Prima di somministrare il glucosio ad un malato ci si assicurava dell'assenza di esso nelle sue orine.

Incominciammo col somministrare gr. 100 di glucosio e successivamente gr. 110, gr. 150 e gr. 200 infine.

Le osservazioni fatte ed i risultati ottenuti sono esposti nelle tabelle seguenti:

**Nefi**

| Numero | MALATTIA | Orine | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Giorno | Quantità | Densità | Sostanze solide | Albumina | Gluco |
| 1 | Nefrite acuta; anasarca, ascite. . | 8 marzo | cmc. 745 | 1024 | 41.36 | 16 °/oo | — |
| | Id. . . . . . . . . . . | 11 marzo | » 625 | 1026 | 37.56 | 30 °/oo | — |
| 2 | Nefrite acuta; edema generale tenuissimo, oliguria. . . . . . | 9 marzo | » 1200 | 1008 | 21.36 | 0.50 °/oo | — |
| | Id. . . . . . . . . . . | 11 marzo | » 1200 | 1010 | 27.96 | tracce | — |
| 3 | Nefrite acuta; edema generale . | 15 marzo | » 800 | 1014 | 25 20 | 2 °/oo | — |
| | Id. . . . . . . . . . . | 23 marzo | » 1200 | 1009 | 25.15 | 1 °/oo | — |
| 4 | Nefrite cronica. . . . . . . . . | 11 aprile | » 1800 | 1009 | 37.76 | tracce | — |
| | Id. . . . . . . . . . . | 13 aprile | » 2450 | 1010 | 57.08 | tracce | — |
| 5 | Nefrite acuta; edema generale intenso . . . . . . . . . . . . | 17 aprile | » 1600 | 1012 | 44.78 | 0.5 °/oo | — |
| | Id. . . . . . . . . . . | 20 aprile | » 2800 | 1013 | 84.74 | 0.5 °/oo | — |
| 6 | Nefrite acuta; edema generale. . | 10 aprile | » 1200 | 1011 | 29.56 | 0.5 °/oo | — |

**Ep**

| Numero | MALATTIA | Giorno | Quantità | Densità | Sostanze solide | Albumina | Gluco |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7 | Cirrosi volgare; ascite . . . . . | 15 marzo | cmc. 770 | 1022 | 39.44 | — | — |
| | Id. . . . . . . . . . | 20 marzo | » 1250 | 1020 | 57.95 | — | — |
| 8 | Cirrosi volgare; ascite, oliguria . | 21 marzo | » 1150 | 1019 | 50 90 | — | — |
| | Id. . . . . . . . . . | 28 marzo | » 1600 | 1016 | 56.60 | — | — |
| 9 | Arteriosclerosi; cirrosi epatica: stadio ipertrofico. Albuminuria | 30 marzo | » 1000 | 1017 | 39.61 | 1 °/oo | — |
| | Id. . . . . . . . . . | 4 aprile | » 1300 | 1015 | 40.75 | tracce | — |
| 10 | Angiocolite. Ascesso al fegato? Itterizia, oliguria (*) . . . . . | 17 marzo | » 300 | 1023 | 16.47 | — | — |

(*) Non si potè fare la seconda prova perchè il malato passò alla sezione chirurgica.

**ei.**

| Somministrato | | Orine | | | | | Glucosio | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glucosio | Diuretina | Giorno | Quantità | Densità | Sostanze solide | Albumina | Trommer | Nylander | Fermentazione | Fenilidrazina |
| r. 100 | — | 9 marzo | cmc. 820 | 1030 | 57.31 | 18 ‰ | — | — | — | — |
| » 100 | gr. 2 | 12 marzo | » 500 | 1025 | 29.12 | 30 ‰ | + | + | + | + |
| » 100 | — | 10 marzo | » 300 | 1020 | 13.98 | 0.50 ‰ | — | — | — | — |
| » 100 | » 2 | 12 marzo | » 1500 | 1012 | 41.94 | tracce | — | — | — | — |
| » 110 | — | 16 marzo | » 950 | 1015 | 33.20 | 2 ‰ | — | — | — | — |
| » 150 | » 2 | 24 marzo | » 1700 | 1010 | 39.61 | 1 ‰ | — | — | — | — |
| » 200 | » 2 | 12 aprile | » 1850 | 1011 | 47.39 | tracce | + | + | + | + |
| » 200 | — | 14 aprile | » 2700 | 1011 | 79.20 | tracce | — | — | — | — |
| » 140 | » 2 | 18 aprile | » 1650 | 1011 | 42.47 | 0.5 ‰ | + | + | + | + |
| » 140 | — | 21 aprile | » 2100 | 1013 | 63.60 | 0.5 ‰ | — | — | — | — |
| » 100 | » 1 | 11 aprile | » 2000 | 1009 | 41.94 | tracce | — | — | — | — |

**ei.**

| Glucosio | Diuretina | Giorno | Quantità | Densità | Sostanze solide | Albumina | Trommer | Nylander | Fermentazione | Fenilidrazina |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| r. 110 | gr. 2 | 16 marzo | cmc. 1200 | 1019 | 61.11 | — | + | — | + | + |
| » 110 | — | 21 marzo | » 1340 | 1021 | 66.55 | — | — | — | — | — |
| » 150 | — | 22 marzo | » 800 + $x$ | 1021 | 37.15 + $x$ | — | — | — | — | — |
| » 150 | » 2 | 29 marzo | » 1700 | 1019 | 75.40 | — | + | + | + | + |
| » 200 | » 2 | 31 marzo | » 1600 | 1019 | 71.08 | 1 ‰ | + | — | + | + |
| » 200 | — | 5 aprile | » 1700 | 1013 | 51.49 | tracce | — | — | — | — |
| » 150 | — | 18 marzo | » 500 | 1022 | 25.63 | — | — | — | — | — |

Ca

| Numero | MALATTIA | Orine | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Giorno | Quantità | Densità | Sostanze solide | Albumina | Glucos |
| 11 | Arteriosclerosi diffusa. Aritmia del cuore. Leggeri edemi agli arti inferiori . . . . . . . . . | 6 marzo | cmc. 1500 | 1016 | 55. 92 | — | — |
| | Id. . . . . . . . . . | 9 marzo | » 2300 | 1011 | 58. 94 | — | — |
| 12 | Insufficenza aortica. Cuore in leggero scompenso. Edemi agli arti inferiori . . . . . . . . . . . | 14 marzo | » 1250 | 1016 | 46. 60 | — | — |
| 13 | Insufficenza aortica e mitralica. Cuore scompensato. Oliguria. . | 5 aprile | » 800 | 1027 | 51. 32 | — | — |
| | Id. . . . . . . . . . | 7 aprile | » 1800 | 1010 | 41. 94 | — | — |
| 14 | Arteriosclerosi; insufficenza mitralica; aritmia del cuore . . . | 5 aprile | » 2100 | 1011 | 53. 82 | — | — |
| | Id. . . . . . . . . . | 7 aprile | » 2000 | 1012 | 55. 92 | — | — |
| 15 | Ateromasia. Insufficenza della mitrale ed aortica. Edemi alle gambe . . . . . . . . . . . . | 6 aprile | » 1800 | 1011 | 46. 13 | — | — |
| | Id. . . . . . . . . . | 10 aprile | » 1200 | 1019 | 53. 11 | — | — |
| 16 | Endocardite ricorrente. Insufficenza aortica; insufficenza e stenosi mitralica. Leggero stato edematoso delle gambe . . . . | 14 aprile | » 1600 | 1017 | 63. 37 | — | — |
| | Id. . . . . . . . . . | 24 aprile | » 1500 | 1023 | 80. 37 | — | — |
| 17 | Endocardite. Insufficenza aortica. Edemi agli arti inferiori . . . | 17 aprile | » 2100 | 1010 | 45. 93 | — | — |
| | Id. . . . . . . . . . | 20 aprile | » 2000 | 1011 | 51. 26 | — | — |
| 18 | Stenosi ed insufficenza della mitrale. Stato di scompenso. Leggeri edemi agli arti inferiori . | 16 marzo | » 1600 | 1006 | 22. 36 | — | — |

**aci.**

| Somministrato | | Orine | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Glucosio | | | |
| Glucosio | Diuretina | Giorno | Quantità | Densità | Sostanze solide | Albumina | Trommer | Nylander | Fermentazione | Fenilidrazina |
| gr. 100 | — | 7 marzo | cmc. 1650 | 1012 | 46.13 | — | — | — | — | — |
| » 100 | gr. 2 | 10 marzo | » 2050 | 1009 | 42.98 | — | — | — | — | — |
| » 110 | » 2 | 15 marzo | » 1400 | 1013 | 42.40 | — | — | — | — | — |
| » 200 | » 2 | 6 aprile | » 1020 | 1023 | 54.66 | — | + | — | + | + |
| » 200 | — | 8 aprile | » 2400 | 1009 | 50.32 | — | — | — | — | — |
| » 200 | » 2 | 6 aprile | » 1800 | 1013 | 54 52 | — | + | — | + | + |
| » 200 | — | 8 aprile | » 2100 | 1011 | 53.82 | — | — | — | — | — |
| » 200 | » 2 | 7 aprile | » 1570 | 1015 | 54.80 | — | — | — | + | + |
| » 200 | — | 11 aprile | » 1500 | 1020 | 69.90 | — | — | — | — | — |
| » 200 | » 2 | 15 aprile | » 920 | 1021 | 52.90 | — | + | + | + | + |
| » 200 | — | 25 aprile | » 1600 | 1017 | 63.37 | — | — | — | — | — |
| » 200 | » 2 | 18 aprile | » 1800 | 1010 | 41.90 | — | + | + | + | + |
| » 200 | — | 21 aprile | » 2400 | 1009 | 50.32 | — | — | — | — | — |
| » 150 | » 2 | 17 marzo | » 1800 | 1010 | 41.94 | — | — | — | — | — |

Dobbiamo far osservare che la eliminazione del glucosio incominciava sempre prestissimo, aveva il suo massimo nella terza ora e, nel maggior numero dei casi, dopo 5 o 6 ore dalla ingestione dello zuccaro scompariva.

Con la reazione del Trommer per parecchie ore successive si otteneva sempre nelle orine una intensa riduzione giallo-arancio del solfato di rame senza il caratteristico precipitato (questo fatto fu rilevato pure dopo la ingestione di solo glucosio) mentre le prove del Nylander con la fermentazione e col cloridrato di fenilidrazina si mostravano negative.

Riassumiamo i risultati delle nostre ricerche.

Abbiamo somministrato a digiuno il glucosio in quantità variabile da gr. 100 a gr. 200 complessivamente a 15 malati e non si manifestò mai glicosuria. Di questi ammalati quattro erano affetti da lesioni al fegato; sei erano cardiaci, cinque nefritici. Nei quattro epatici si riscontrò sempre aumento della diuresi e delle sostanze solide eliminate con le orine. Nei nefritici il solo glucosio ha portato in tre (n. 1 e 3 nefriti acute e n. 4 nefrite cronica) aumento della diuresi e delle sostanze solide. Negli altri due (n. 2 e 5 nefriti acute) la somministrazione del glucosio fu seguita da diminuzione delle orine e delle sostanze solide. Il solo glucosio in sei cardiaci ha portato aumento della diuresi e in due (n. 13 e 15, malati di vizio mitralico ed aortico in tempo di scompenso) aumento pure delle sostanze solide.

Risulta nel complesso che l'azione diuretica del glucosio, da molti vantata, non ha sempre valore, specie se consideriamo la notevole introduzione di acqua (gr. 500) con lo zuccaro e l'aumento dell'orina spesso assai scarso.

Il glucosio associato a diuretina fu somministrato a tre malati di fegato ed in tutti tre comparve la glicosuria. In uno, malato di cirrosi volgare ed ascite, (n. 7) con gr 110 di zuccaro; nel secondo (n. 8, cirrosi volgare, ascite ed oliguria) con gr. 150; nel terzo malato di cirrosi epatica allo stadio ipertrofico, con gr. 200. In tutti tre i casi la glicosuria si associò a poliuria più o meno considerevole e ad aumento delle sostanze solide eliminate con le orine.

Di sei nefritici che presero il glucosio associato a diuretina tre ebbero glicosuria. Il primo (n. 1 nefrite acuta, anasarca, ascite) con gr. 100 di glucosio e gr. 2 di diuretina ebbe diminuzione della quantità delle orine, diminuzione delle sostanze solide eliminate in esse e glicosuria, che in lui solo si protrasse gradatamente diminuendo per 24 ore. In questo malato che venne a morte fu constatata la perfetta integrità del fegato ed il rene grosso bianco.

Il numero 4, nefrite cronica, con gr. 200 di zuccaro e gr. 2 di diuretina ebbe glicosuria associata ad aumento leggero delle orine e delle sostanze solide disciolte. Il terzo malato di nefrite acuta segnato col numero 5, che ebbe glicosuria, presentò leggero aumento della quantità delle orine e diminuzione delle sostanze solide con gr. 140 di glucosio e gr. 2 di diuretina; pure in questo malato la eliminazione dello zuccaro si protrasse per 10 ore intensa.

Nei numeri 3 e 6 non fu constatata glicosuria somministrando rispettivamente gr. 150 e gr. 100 di zuccaro. Ma bisogna considerare che il primo malato aveva anni 13 e 9 anni il secondo e che nei bambini il coefficiente di assimilazione

del glucosio è di molto superiore a quello degli adulti come dimostrò il Finizio (l. c.). Il numero 2 (nefrite acuta, edema generale, ecc.) con gr. 100 di glucosio gr. 2 di diuretina presentò solo aumento delle orine e delle sostanze solide.

In cinque cardiaci con gr. 200 di glucosio e gr. 2 di diuretina si ottenne sempre glicosuria. In due di essi (nn. 16 e 17) con diminuzione della diuresi e delle sostanze solide; in altri due (nn. 14 e 15) con diminuzione della diuresi ed aumento delle sostanze solide; nel quinto (n. 13) con aumento di diuresi e sostanze solide.

Nei malati di cuore segnati con i numeri 11, 12 e 18 somministrando rispettivamente gr. 100, gr. 110, gr. 150 di glucosio con diuretina non si ottenne glicosuria.

Dal complesso di questi risultati appare:

1. Che il glucosio ha azione diuretica incerta e debole.

2. Che la diuretina somministrata assieme al glucosio nei malati determina una glicosuria che non è mai comparsa per solo glucosio dato in quantità eguale.

3. Che la quantità di zuccaro d'uva necessaria per ottenere la glicosuria da diuretina varia con gli individui e con le malattie.

4. Che la quantità di glucosio eliminato in questi casi non è sempre in rapporto con la quantità assunta.

5. Che nelle malattie di fegato e nelle nefriti sembra più facile a determinarsi la glicosuria da diuretina che non nelle malattie di cuore.

6. Che la glicosuria da diuretina non è affatto in rapporto con la diuresi e con l'eliminazione delle sostanze solide disciolte nell'orina.

***

Come deve essere interpretata questa glicosuria da diuretina?

È essa un diabete renale?

È noto che nel diabete comune l'iperglicemia è un fatto costante. Klemperer, Leyden, Fränkel, Lépine ammettono in questi malati una attività del rene nella separazione dello zucchero poichè da essi fu constatato spesso che la percentuale di glucosio nelle orine di un individuo diabetico supera quella che esso possiede nel sangue.

Ma il vero diabete renale è quello che si ha per l'azione della florizina.

Il Mering (1) nel 1886 scoprì che somministrando per via sottocutanea o intestinale agli animali od anche all'uomo la florizina si produce un diabete il quale si manifesta poco dopo la somministrazione, dura 2-3 giorni, poi scompare e non lascia danno.

Questo diabete renale si distingue per le seguenti ragioni:

1. Per azione della florizina lo zuccaro del sangue tanto negli animali che nell'uomo non aumenta.

---

(1) Mering. *Ueber experimentellen Diabetes.* Verhandl. des V Congr. f. innere Med., 1886, p. 185.

2. La glicosuria si manifesta anche quando il fegato per digiuno o avvelenamento da fosforo è privo di glicogene.

3. Nel diabete da florizina non si accumula lo zuccaro nel sangue per la legatura degli ureteri (SCHABAD).

4. Iniettando la florizina in una arteria renale, lo zuccaro fluisce solo dal rene di quel lato (KLEMPERER).

Dalle ricerche del RICHTER pare che la glicosuria da diuretina non possa essere interpretata come un diabete renale. Infatti dopo l'ingestione di alte quantità di *glucosio* e per l'azione della diuretina si ha iperglicemia. Questo fatto mette in dubbio già una forma renale. Inoltre nei nostri casi di nefrite la glicosuria si mostrò più facile, contrariamente a quanto accade nel diabete da *florizina*.

Vediamo i rapporti fra diabete e nefrite nell'uomo.

Sembra che l'atrofia renale possa far scomparire lo zuccaro dalle orine dei diabetici. Il FRERICHS ne riferisce vari casi. Che la nefrite acuta possa ostacolare il passaggio dello zuccaro nelle orine non pare (1); anzi lo SCHUPFER osservò in una diabetica che l'albuminuria e la glicosuria crescevano e diminuivano di pari passo. E nel malato nostro n. 5, che manifestò la maggior glicosuria per durata ed intensità con l'ingestione di gr. 100 di glucosio, l'albuminuria era sempre in aumento e segnava in quel giorno il 30 ‰.

Dalle ricerche (s. c.) di ACHARD e CASTAIGNE e di EVOLI risulta che la nefrite acuta eleva il massimo di assimilazione del glucosio, ossia ostacola la glicosuria alimentare.

Se consideriamo ancora che la glicosuria da diuretina, come appare all'evidenza dalle nostre ricerche, non è affatto in relazione con la diuresi e con le sostanze solide eliminate nelle orine, noi dobbiamo per gli argomenti esposti concludere col RICHTER in opposizione alle vedute dello JACOBI, del KLEMPERER e del NEUMANN ch'essa può essere indipendente da maggiore attività secretoria del rene e che non si tratta di diabete renale.

Sarà allora una glicosuria epatica?

Il RICHTER è favorevole a questa interpretazione per le ricerche sopra riferite, che egli fece sugli animali.

Il comportamento invece dei nostri malati di fegato non differisce per nulla da quello osservato nei nefritici; anzi in due di questi, come risulta dalle tabelle, ottenemmo una più intensa e prolungata glicosuria con quantità minori di zucchero che negli epatici. A noi per vero sembra che se il fegato avesse l'importanza che la scuola francese gli attribuisce nella glicosuria alimentare, questa nei malati di cirrosi epatica o in quelli nei quali la stasi porta una minore funzionalità dell'organo dovrebbe manifestarsi sempre più facile che non in altri individui; mentre, come asserimmo più sopra e come noi stessi abbiamo constatato, ciò non si avvera. E a maggior ragione ci pare che alle vedute del RICHTER si possa obbiettare che nei fegati atrofici, in cui le attività normali sono limitatissime, se si trattasse di glicosuria epatica, come crede quell'A., nel comporta-

(1) F. SCHUPFER, l. c.

mento dei malati di fegato si dovrebbero pure notare delle differenze al confronto degli altri nella glicosuria da diuretina. Ciò che non risulta. I cardiaci scelti per le nostre esperienze presentavano tutti più o meno gravi fenomeni di stasi. E tuttavia in essi nonostante l'alterazione epatica non si notò maggiore proclività alla glicosuria; che anzi non la si ottenne con quantità di glucosio inferiori a gr. 200.

Per queste considerazioni ci sembra che una teoria esclusivamente epatica non si possa ammettere.

Se la glicosuria da diuretina non è di origine epatica, se essa non ci rappresenta un diabete renale, come deve essere interpretata?

Un fatto nuovo potemmo dalle nostre ricerche rilevare: constatammo cioè nei nefritici una eliminazione di glucosio più intensa e più duratura che negli altri malati di cuore e di fegato. Questo fatto a noi sembra di grande valore e se per il numero delle ricerche non potrà portarci a conclusioni assolute, certo però esso infirma la ipotesi del Richter e ci addita una nuova via alla interpretazione del fenomeno.

Si sa che il sangue di un'individuo sano tiene disciolto il glucosio in un rapporto costante che varia nei diversi animali. Secondo Pavy sarebbe nel cane di gr. 0.787, nella pecora di gr. 0.521, nel bue di gr. 0.543 ‰, e questo rapporto, come dimostrò il Seegen, si conserva anche nel digiuno di 8-10 giorni.

Fu dimostrato pure dal Seegen (1):

1. Che nella alimentazione con zuccaro la percentuale di esso nel sangue si innalza; l'aumento si osserva nelle due prime ore dalla ingestione e poi circa in altre tre ore scompare anche se nell'intestino persistono notevoli quantità di zuccaro. L'esame del sangue della vena porta eseguito sui cani dopo 2 ore dimostrò talvolta un contenuto di gr. 0.20 a gr. 0.25 ‰, rapporto elevatissimo al confronto del normale.

2. Che, nella alimentazione esclusiva con zuccaro, il sangue che esce dal fegato è costantemente più ricco di zuccaro di quello che entra.

3° Che la formazione del glicogene è considerevole nella alimentazione con zuccaro.

Il Richter con le sue scarse ricerche vorrebbe dimostrare che la diuretina esagera la formazione dello zuccaro nel fegato ed ostacola nel tempo stesso la trasformazione in glicogene dello zuccaro assorbito dalla vena porta. Noi ci troveremmo probabilmente dinnanzi ad una doppia azione, poichè è dubbio tuttavia che lo zuccaro del sangue provenga dal glicogene (Seegen, Worm Müller), e che fra essi nell'organismo esista un rapporto vicendevole.

La proclività maggiore alla glicosuria da diuretina, da noi constatata nei nefritici, ci fa rivolgere invece la nostra attenzione ai reni malati, come quelli che maggiormente risentono l'azione del farmaco.

Vogliamo adesso considerare specialmente tre fatti:

1. Le quantità di glucosio necessarie per ottenere una glicosuria con la diuretina sono variabili nei diversi individui ma sempre piuttosto elevate, tanto che si può asserire che l'organismo deve essere quasi saturato di zuccaro;

(1) S. Seegen. *Glicogénie animale*. G. Masson éd., Paris.

2. La eliminazione dello zuccaro corrisponde per il tempo in cui avviene al massimo d'iperglicemia (c. s. Seegen) costante dopo l'ingestione di grandi quantità di glucosio;

3. La eliminazione di glucosio cessa, come scema fisiologicamente la iperglicemia, tranne che nei nefritici, nei quali si protrae più a lungo.

Ora questo nesso costante che esiste fra la iperglicemia fisiologica e la glicosuria da diuretina può far ammettere che si tratti di un fenomeno che ha molti punti di analogia con la glicosuria alimentare; però ci induce a ritenere che qui non abbiamo a fare con un meccanismo identico a quello di una semplice glicosuria alimentare la rarità di questa nei nefritici (1), mentre la glicosuria da diuretina, da noi studiata, è frequentissima in questa forma morbosa, la quale anzi, se è lecito trarre conseguenze da poche ricerche, pare che la favorisca.

La diuretina esplica indubbiamente una azione sull'epitelio renale, come hanno dimostrato Massalongo e Silvestri (2). Si può quindi supporre che essa induca delle modificazioni sul filtro renale tali che attraverso di esso diventi più facile il passaggio dello zuccaro disciolto nel sangue. E queste modificazioni parrebbe che non solo si manifestassero nell'epitelio sano, ma che si producessero e con maggiore facilità anche quando l'epitelio è malato. Dalle nostre esperienze non si può asserire che in ogni alterazione del rene la diuretina agisca nel medesimo modo; ma pare certo che in alcune forme le quali si associano a forte albuminuria l'epitelio renale divenga più permeabile al glucosio.

Il rene per l'azione della diuretina acquisterebbe rispetto al glucosio sciolto nel sangue una proprietà analoga a quella che esso presenta rispetto all'urea, ai sali ed ai prodotti in generale del ricambio materiale; i quali, come risulta dalle esperienze del Geisler (3), aumentano nella orina dei nefritici per azione di quel farmaco, sebbene la quantità dell'albumina rimanga invariata.

In conclusione per noi la glicosuria da diuretina è determinata da uno stato di iperglicemia, al quale possono contribuire i due fattori su cui insiste il Richter, cioè la incapacità del fegato ad assimilare il glucosio e la trasformazione in zuccaro del glicogene in esso depositato, sebbene per quel che riguarda la trasformazione del glicogene le ricerche dovrebbero ripetersi più numerose.

E tuttavia noi ammettiamo che in questa glicosuria abbia una parte non indifferente anche il rene, il quale noi crediamo che sotto l'azione della diuretina diventi più permeabile al glucosio e, nei casi in cui esso è malato, perda la proprietà di opporsi al passaggio di quello nelle orine.

Infine noi sentiamo il dovere di esprimere i nostri vivi ringraziamenti al Chiar.mo Sig. Prof. Rossoni, per averci concesso di effettuare queste ricerche nell'Istituto di Clinica da lui diretto, e al Prof. F. Schupfer che ci fu largo di consiglio.

Roma, gennaio 1900.

(1) V. s. Achard et Castaigne ed Evoli.
(2) Riforma Medica, n. 58, anno 1893.
(3) Cantani. Trattato di farmacologia: *La diuretina.*

IV.

ISTITUTO DI CLINICA DERMOSIFILOPATICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. R. CAMPANA

# L'idroa generalizzata nei suoi rapporti coll'eritema polimorfo

## OSSERVAZIONI CLINICHE, CRITICHE, ISTOLOGICHE

per il Dott. **ANGELONI.**

L'eritema polimorfo ha estremi di varietà morfologiche, così distinte, da costituire, di questi estremi, delle varietà che non hanno quasi nulla di comune fra di loro.

Come non tutti gli eritemi, col fenomeno della semplice roseola, non sono ascritti all'*eritema polimorfo*, così non tutte le flittenosi acute devono essere annoverate tra le forme di eritema iride.

I casi che riferiremo noi danno l'esempio dell'eritema semplice, dell'eritema iride, dell'Hydroa.

Sostenendo questa distinzione, noi verremo illustrando anatomicamente le fasi del l'Hydroa.

A scopo di ordine, questo studio da noi fatto, è stato così distinto:

1. Introduzione.
2. Osservazioni cliniche.
3. Riepilogo delle particolarità inerenti alle tre forme ernttive.
4. Considerazioni sulla natura e morfologia del processo.
5. Esame istologico del caso di Hydroa osservato.
6. Considerazioni su di esso.
7. Conclusione.

I. STORIA CLINICA. — Augusto De Giovanni, d'anni 18, guattero, entra in Clinica il 9 febbraio 1895; ha genitori viventi e sani; ha quattro fratelli ed una sorella, i quali tutti, a quanto dice l'infermo, godono di florida salute. Racconta d'aver, piccino, sofferto di tifo e di rosalia. Tre anni fa ebbe una polmonite, lo scorso anno un'eruzione cutanea al volto, che scomparve in pochi giorni. Va soggetto, specie nella stagione estiva, a tumefazione delle tonsille. Fino a tre mesi fa ha accudito ai lavori della campagna. Poco più di dieci giorni or sono fu preso da raffreddore, con starnuti, e dopo notò che perdeva facilmente sangue dal naso. Afferma di aver notato la manifestazione della presente eruzione da circa sette giorni, la quale è cominciata prima sotto forma di macchie, poi di sollevamenti flittenoidi, come si vedono tuttavia.

*Stato attuale.* — Scheletro ben sviluppato, nutrizione sufficientemente buona, masse muscolari e pannicolo adiposo in buono stato. Il colorito della cute è brunastro, quello delle mucose visibili roseo.

Nei quattro arti, e con prevalenza negli estremi, si nota un'eruzione di varia forma, irregolarmente sparsa ed abbondante.

L'eruzione è formata da vescicole, flittene e piccole papule, alcune delle quali ricoperte da sottile crosta.

Le vescicole hanno forma rotondeggiante, grandezza varia, da una lente ad un pisello: hanno colorito e stato della superficie vario; vi si notano dei tratti a giri concentrici, in cui la superficie vescicolare è di vario colore ed alquanto più depressa nel centro: rotte, lasciano uscire scarsa quantità di liquido sieroso denso, di colorito rossastro, senza che la vescicola si vuoti del tutto.

Le flittene (e chiameremo così le vescicole più estese) hanno dimensioni da una moneta di due centesimi a quella di un soldo e più; di forma rotonda, di colorito biancastro o bianco-rossastro, colorito che varia in zone concentriche circolari; rotte lasciano uscire un liquido brunastro. Sono sparse, o riunite in gruppi irregolari. Tanto le vescicole, che le flittene, sono circondate da un alone rosso livido, che si perde insensibilmente nella cute circostante, e, in corrispondenza del quale, la cute è più rossa e più calda delle parti vicine. Si notano poi papule poco sollevate sulla superficie cutanea, di un colorito rosso-scuro, di consistenza piuttosto dura; non circondate da alone. Hanno forma rotonda ed irregolare, e vanno dalla grandezza di una lente a quella di una moneta da un centesimo. Il colorito di esse dispare in parte durante la pressione.

Oltre di questa eruzione, nell'infermo, se ne rinviene altra, circoscritta sul cuoio capelluto, ove si rinvengono poche croste aride, della grandezza di una lente, o poco più, di colore rosso-bruno.

L'eruzione papulo-flittenosa non esiste nel cuoio capelluto. Si vedono due papule lentiformi sulla fronte e due flittene nei padiglioni dell'orecchio. Completamente libero ne è il petto.

Negli arti superiori si nota: nella regione olecranica del braccio sinistro una papula della grandezza di una moneta da due centesimi, circondata da un alone rosso-scuro. Il dorso di ambedue le mani è un po' gonfio e presenta scarse piccole papule coi caratteri già detti, e delle grandi vescicole e flittene (sui dorsi e sulle dita), alcune quanto una moneta da due centesimi, o quella da cinque centesimi.

Negli arti inferiori: piccola quantità se ne trova nelle regioni trocanteriche e sul resto delle cosce. Nelle gambe si vedono (nella regione posteriore a sinistra) delle papule della grandezza di una lente e qualcuna della grandezza della moneta da un centesimo.

Nella regione laterale interna del piede sinistro si notano delle vescicole, che a tre dita al disopra del malleolo interno, appaiono come una vasta eruzione di colorito nero, irregolare, con margini policiclici, ed abbassata quasi sotto il livello della cute normale vicina.

Nella regione malleolare esterna dello stesso piede, si scorgono pure delle vescicole isolate o aggruppate in numero di quattro e più. Anteriormente una vescicola molto bene limitata e caratteristica per la sua forma rotondeggiante ed elevata, si trova sulla radice del 2° e 3° dito. Anche nel piede destro se ne rinvengono, isolate o riunite in gruppi, specialmente un dito in sotto ed indietro del malleolo. Nella parte più esterna dell'unghia dell'alluce del piede sinistro si scorge una macchia bluastra, della grandezza di una lente. All'infuori di questa macchia, le unghie, tanto dei piedi che delle mani, non presentano altro di notevole.

Tanto il piede destro che il sinistro sono tumidi, specialmente il sinistro, tumefazione che comincia tre dita al disopra dei malleoli a sinistra e si estende per tutto il piede. Nel piede destro il gonfiore è limitato al collo del medesimo.

Nelle regioni laterali del collo si rinvengono dei gangli piccoli spostabili e duro elastici.

Qualcuno se ne rinviene pure, ma un po' più grande, nella regione inguinale di destra. Sono indolenti alla palpazione.

Niente di notevole negli organi toracici. La ottusità splenica, che in avanti arriva al-

l'ascellare anteriore, si trova superiormente sull'ascellare anteriore e sull'ascellare media al margine superiore dell'ottava costola, lungo l'ascellare posteriore al margine inferiore della settima costola, mentre in basso segue quasi il margine costale.

*Urine.* Peso specifico 1031; reazione acida; colorito giallo; albumina assente; zucchero assente; sedimenti assenti; uroxantina scarsa; uroeritrina tracce; urofeilina tracce.

Tutti gli organi funzionano normalmente. Il malato dice di avere appetito.

Si lagna di un leggiero dolore al terzo inferiore della gamba sinistra e nei punti ove l'eruzione è maggiore.

Il malato ha febbre con remissione mattutina, ma la temperatura non si è mai elevata al disopra dei 38° C.

L'esame del sangue fa rilevare un lievissimo aumento dei corpuscoli bianchi; cellule eosinifere, ricercate con la colorazione Ehrlich, relativamente numerose.

Le particolarità morfologiche di questa osservazione sono: la prevalenza delle manifestazioni flittenoidi sulle eritematose; cosicchè essa assume i caratteri della cosidetta idroa di Bazin, se l'idroa poi avesse quella localizzazione così caratteristica nei quattro arti che si è visto in questo caso.

Inoltre il sintomo morfologico prevalente, in questo caso, è stata la presenza di emoglobina effusa nell'eruzione, che non è delle più ordinarie.

A quali condizioni ascrivere queste due particolarità? Faremo seguire la esposizione delle ricerche istologiche e batteriologiche e poi torneremo su questo argomento.

*Esame batteriologico* (1). — *Esame degli essudati delle bolle fresche e chiuse.* — Un esame a piccolo ingrandimento fa vedere, nei preparati dei liquidi estratti dalle bolle, quanto segue:

Numerosi corpuscoli bianchi del sangue, parecchi in via di disfacimento, con protoplasma granuloso e colorato, soventi, di punticini oscuri, se i preparati erano stati trattati con il metodo di Gram; inoltre il nucleo, in molti di essi fragmentato; in alcuni ridotto in tre o quattro fragmenti, in altri in otto o nove ed anche più. Vi si vedono pure delle emazie scolorate perfettamente, alcune fragmentate; inoltre dei brani di cellule epiteliali dello strato mucoso, alcune rigonfie, granulose nello interno, o pertugiate da piccoli loculamenti rotondeggianti. Dentro questi pertugi rotondeggianti si vedono dei piccolissimi corpuscoli ben colorati al metodo di Gram. Con un più forte ingrandimento si notano più distintamente le particolarità accennate, con questo di speciale, che quei corpicciuoli, colorati in bleu, col metodo di Gram, si presentano tutti sferici ed emisferici ed uniformemente colorati, disposti in un piano, per lo più periferico delle cellule, sulle quali si vedono appoggiate, e alcuni pochi, nello interno di esse, in quei pertugi, o mancanza di protoplasma, che si vedono in molte delle cellule leucocitiche e negli epiteli. Nel loro modo di aggregarsi, e per la loro morfologia, appaiono come tanti micrococchi, di media grandezza, così come quelli di uno stafilococco piogeno.

Fatte le colture con questo materiale, esse hanno sviluppato colonie di microparassiti, che in gran parte, per il modo di vivere in colonia, per il colorito, per il reperto microscopico, per il suo fondere che fa la gelatina, hanno molta somiglianza con lo stafilococco piogeno aureo.

II. Storia clinica. — Monti Adele di Isabella e Pietro Monti di Roma, donna di casa di anni 30. Non ricorda di aver sofferto nè gli exantemi d'infanzia, nè mai altra malattia; qualche leggiera cefalea solo di tanto in tanto la veniva turbando, però di non molta entità e che durava poco tempo

Andata a marito circa sei anni fa, ha avuto tre figli tuttora viventi ed in ottima salute.

La presente infermità rimonta a tre anni addietro proprio all'epoca della penultima gravidanza, e, al dire dell'inferma, pare cominciata con manifestazioni bollose accompagnate

(1) Carruccio. *Eritema polimorfo. Contribuzione clinica e batteriologica.*

da intenso prurito. Localizzata dapprima ai fianchi, andò estendendosi a tutto il corpo, non eccettuati il viso, le palme delle mani e piante dei piedi. Sgravatasi, poco dopo scomparvero tutte le manifestazioni e così è rimasta fino ad otto mesi fa. In quest'epoca, gravida dell'ultimo figlio, l'eruzione è riapparsa con la stessa intensità, anzi forse un po' maggiore al viso, accompagnata ugualmente da prurito, che incita la donna a grattarsi continuamente. Dapprima, ricevuta all'ospedale di San Gallicano, ricorse poi alla Clinica il 6 giugno 1895.

*Stato attuale.* — Donna di statura media, regolarmente conformata, di nutrizione sufficiente. La sua cute è affetta da eruzioni a forma diversa, la eruzione è maculo, papulo, flittenosa, pallida nei tratti sani, con mucose visibili assai pallide.

Negli arti, sia superiori che inferiori, si trovano le alterazioni principali e più estese dell'eruzione.

Quivi troviamo efflorescenze di varia grandezza, più uniformi nelle parti superiori degli arti che negli inferiori, in cui prevale la forma a macula, papula e flittena. Le parti estensorie sono le più affette e di esse rimane presso che solo immune la cute che ricopre le regioni delle articolazioni. Tanto le macchie che le papule sono rotondeggianti, alcune isolate, altre riunite in gruppo.

Le macule sono di un colorito fra il rosso ed il rosso-fosco, che dispare durante la pressione. Tra le forme eruttive nominate esse sono le più estese, da comprendere talora un intiero arto.

Le papule sono della grandezza di una piccola lente, colorito rosso e rosso-fosco come le macule, che dispare in parte durante la pressione. Consistenza dura, coperte, in parte, da una sottile squama opalescente non facilmente staccabile.

I loro limiti sono assai esatti e conservano in parte anche la loro individualità quando si raggruppano.

Le flittene, molto meno numerose delle papule, hanno diversa grandezza, che nelle coscie può arrivare ad un piccolo cece: se ne notano parecchie anche nelle mani. La loro superficie è alquanto lucida, e contengono una sierosità alquanto torbida, come può scorgersi alla puntura di qualcuna di esse.

La predetta eruzione è distribuita nei quattro arti specialmente alla superficie anteriore di essi. Esiste sotto forma di macule e papule lentiformi irregolarmente sparse e di croste emotiche sul tronco.

*Organi interni.* — Milza palpabile nelle profonde inspirazioni. Alla percussione dà i seguenti limiti:

*Margine superiore:* lungo la linea ascellare anteriore arriva al margine inferiore della 7ª costa.

*Nell'ascellare media:* al margine superiore della 7ª costa. Anteriormente nell'ascellare anteriore in basso non sorpassa il margine costale.

*Nell'ascellare posteriore:* al margine superiore della 10ª costa.

Delle appendici cutanee, le unghie sono alquanto alterate nel colore e consistenza. Capelli normali. La temperatura durante la degenza in Clinica è stata febbrile (37°,5 — 38° — 39°,7 C.).

Mucose visibili pallide, denti ricoperti di tarso; ne manca uno tra i molari dell'arcata inferiore. Sensibilità tattile e dolorifica normale.

Glandule linfatiche. Nelle regioni del collo e sopraclavicolare nulla. Nel cavo ascellare destro se ne palpano due della grandezza di una piccola avellana, facilmente spostabili, superficie liscia e d'una media consistenza. Nulla nel cavo ascellare sinistro. Nella regione inguinale destra si palpano quattro glandule, delle quali tre leggermente ingrossate, la quarta, situata subito sotto l'arco di Falloppio, è grossa quanto una noce, di forma elissoide, a superficie liscia e spostabile.

Nella regione sinistra nulla di rilevante. *(Continua).*



Tip. Nazionale di G. Bertero. L. Trimani, *segr. resp.*
(48)

Anno VII. Roma, 1° aprile 1900 Vol. VII-M. (fasc. 4).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

**SOMMARIO.**



I.

LABORATORÎ DELLA SANITÀ PUBBLICA

## La malaria di Grosseto nell'anno 1899 (1)

### Contributo epidemiologico e profilattico

pel Prof. B. GOSIO

Direttore dei laboratorî.

Nell'agosto dell'anno 1898, i laboratori della Sanità pubblica ebbero l'onore d'accogliere il prof. KOCH coi suoi assistenti, prof. PFEIFFER e prof. KOSSEL, venuti in Italia per lo studio della malaria. Fin da quel-l'epoca, dietro consiglio dello stesso KOCH, noi non credemmo limitarci ai soli doveri d'ospitalità verso un illustre scienziato, ma prendemmo parte attiva alle sue ricerche, ed utilizzammo il più possibile il suo lavoro, onde prepararci a portare qualche contributo in una questione di così alta importanza per l'igiene nazionale nostra. Ci animava e ci anima sovratutto il pensiero, che, malgrado le brillanti conquiste nel campo etiologico, dove anche la scienza italiana ha fatto valorosa prova, nel campo pratico, nel-l'interesse delle masse lavoratrici, che sono direttamente le più minacciate dal flagello malarico, si approdò fin'ora, a ben poco: di qui l'utilità di estendere il campo delle indagini e di moltiplicarne gli indirizzi.

(1) Memoria pervenuta alla redazione il 18 gennaio 1900.

***

Per quanto concerne l'operato della missione germanica nel suo primo periodo (11 agosto-1° ottobre 1898) riferì diffusamente il capo di essa in due memorie già conosciute; e siccome il nostro contributo fu allora soltanto di coadiuzione, così non reputo opportuno aggiungervi altro da parte mia. Neppure è il caso, che io mi intrattenga, più di quanto lo richieda il darne semplice notizia, sui lavori, che, per accordi presi col Koch, si proseguirono nella successiva fredda stagione: furono lavori di preparazione e d'orientazione: si raccolsero, insomma, dati e materiale di studio, che in parte si inviò a Berlino, in parte si esaminò nei nostri laboratori.

Ritengo invece necessario riferire un po' diffusamente sulle ricerche relative all'ormai trascorsa stagione malarica di quest'anno, sia perchè più vasto ne fu il piano organizzato dal Koch (1), sia perchè più netta e meglio definita fu la parte da me presa, ciò che condusse, partita dall'Italia la commissione tedesca, a proseguire gli studi con indirizzi speciali, approdando a risultati, che possono avere utilità pratiche e servir di base ad una profilassi razionale, anche in largo senso intesa. E, quantunque esista già, in proposito, la relazione di Koch, che riassume gran parte dei lavori, pure reputo anche utile passarla in rassegna, sopratutto per meglio diffondermi ed insistere su quei punti, in cui trovano giustificazione e radice le indagini consecutive da noi intraprese. E colgo qui, subito l'occasione di esprimere al prof. Koch la mia profonda gratitudine, per avermi ammesso a partecipare a tutti i lavori, concedendomi poi d'utilizzarne anche tutti i risultati.

Come centro di studio, fissai e proposi al Koch, che me ne richiedeva un parere, la città di Grosseto; e ciò feci per le seguenti ragioni:

1° Perchè Grosseto e i suoi dintorni rappresentano *regioni di malaria grave*. Il prof. Grassi, in una memoria testè presentata all'accademia dei Lincei, tenderebbe un po' a disconoscerlo, portando, come un argomento a sfavore, il fatto che (dice egli) le suore addette al servizio ospitaliero andarono fin'ora esenti da malaria di prima infezione. Anzitutto, mi dispiace per le suore, anche prima dell'andata del Grassi a Grosseto, a me risultò il contrario: poi non mi sembra affatto razionale scegliere singoli e piccoli gruppi, per giudicare della mitezza, o anche della gravezza, d'un fenomeno morboso; siffatti criteri si dovrebbero, a parer mio, dedurre dalla morbosità complessiva riferita al complessivo della popolazione.

(1) Col Koch erano questa volta a far parte della spedizione il prof. Frosch ed il capitano medico Ollwig.

Ora io non posso avere notizie attendibili su *tutti* i malarici, che a Grosseto furono vittime dell'oramai trascorsa epidemia, massimamente, perchè, per non correre il rischio d'affermare troppo, vorrei annoverare fra i malarici *solo* quelli, in cui un rigoroso esame del sangue avesse dimostrato la presenza dei parassiti specifici; posseggo però tali notizie pel servizio ospitaliero e per una parte della città, quella parte compresa nella pratica privata del dott. PIZZETTI, ufficiale sanitario; orbene in queste due casuistiche, dal 20 giugno (data approssimativa del vero scoppio dell'epidemia del 1899) fino al suo estinguersi, figurano in complesso ben 495 malarici *indiscutibilmente diagnosticati al microscopio come casi positivi e di nuova infezione* (vale a dire sono esclusi i recidivi). È ovvio osservare trattarsi quì di valori nominali, che soltanto giovano a formarci un concetto sintomatico non a dimostrare tutta una realtà, la quale è, senza dubbio, molto maggiore, sia, perchè non ci fu dato di estendere le ricerche a tutti i casi sospetti, sia, perchè il reperto negativo, che ci fece escludere dalla statistica una grande quantità di altri casi, poteva essere solo apparente; ad esempio, poteva dipendere da una pregressa chininizzazione, per cui la diagnosi, al microscopio, è grandemente compromessa.

Poi bisogna, inoltre, osservare, che, nel vero periodo malarico, i Grossetani, malgrado l'abolita estatatura, ciò, che, anche indirettamente, ha influenza, poichè rappresenta un'assicurazione morale, continuano a seguire le antiche abitudini ed emigrano in gran copia, fino a ridurre, nei mesi di luglio, agosto e settembre, la popolazione alla metà od anche al terzo; sicchè, abbiamo qui come un esercito, che presenta ai colpi del nemico la metà, il terzo del bersaglio. In conclusione io continuerei a chiamare Grosseto una città di malaria grave, sicuro, anzichè di fare un oltraggio, di rendere un ottimo servizio alla capitale della maremma, perchè, per curare bene un male, è anzitutto necessario conoscerlo nella sua giusta misura.

*
* *

2° Proposi la città di Grosseto, per la relativa vicinanza dei focolai malarici; infatti torna facile il raggiungerli ad ogni sintomo, prima, che sostanzialmente si sieno variate le condizioni di luogo e di tempo, su cui importa, per l'igienista, rivolgere lo studio.

Nelle case, mercè l'aiuto del medico curante, era molto agevole penetrare, ad ogni annunzio di una nuova infezione; ai punti di convegno degli operai addetti ai lavori della campagna (Deposito-Chiocciolaia-Cernaia-Pin Grosso, ecc.) era facile recarsi, non appena da qualcuno di essi veniva trasportato un malarico degno di studio. Di più, la già menzionata vicinanza dei focolai ci metteva in grado di seguire i casi, al loro primo apparire, vergini ancora di quella malaugurata terapia empirica, per cui, con danno

dell'ammalato e disorientamento del medico, mani inesperte, *non soltanto di profani*, senza discernimento alcuno, somministrano chinino, ogni qual volta sorge anche solo un lontano sospetto di febbre malarica.

*
* *

3° Grosseto si faceva anche raccomandare, per la ben nota ospitalità e cortesia dei suoi abitanti e perchè ivi, oltre al materiale di studio, si trova quel confortabile, che è necessario a chi, con pericolo della salute, per un lungo periodo, deve attendere ad un lavoro diuturno e gravoso.

*
* *

4° V'erano in fine motivi miei personali, vale a dire il desiderio di trovarmi in grado di presto raggiungere, per ogni evenienza di ufficio, i laboratori di Roma.

*
* *

I lavori ebbero principio il 24 aprile e si possono comprendere in due periodi. Il primo va dal 25 aprile all'agosto, tempo in cui fu a Grosseto la commissione tedesca; il 2° si protrae fino a tutto il dicembre e riguarda i lavori da noi proseguiti dopo la partenza del prof. Koch per Batavia.

## PARTE I.

Le ricerche del primo periodo si possono distinguere in tre grandi serie:

*A*) ricerche miranti a studiare l'analogia (o eventualmente l'identità) dei parassiti endoglobulari dei diversi animali, in confronto di quelli specifici dell'uomo;

*B*) ricerche sull'uomo malarico;

*C*) ricerche speciali sulle zanzare come ospiti medii dell'infezione malarica.

*
* *

*A*. - Data la nuova dottrina sulla etiologia della infezione palustre, per cui è stabilito, che talune zanzare possono, *con meccanismo attivo*, trasportare l'infezione da uomo a uomo, le indagini della prima serie avevano lo scopo preciso di determinare, indirettamente, se altrettanto possono fare da animali a uomo.

Si passò pertanto in rassegna la fauna della maremma circostante a Grosseto e si esaminarono accuratamente tutti gli animali delle diverse

specie, che poterono venire catturati: mammiferi, uccelli, rettili, pesci. I risultati, di fronte al quesito speciale testè espresso, furono negativi; si trovarono bensì molti parassiti analoghi a quelli malarici dell'uomo, una gran parte dei quali già ben nota per studi precedenti; tutti però si distinguevano dai parassiti malarici umani, i quali, poi, risultano, anche sperimentalmente, insuscettibili di essere trasmessi ad altre specie.

Sicchè, in conclusione, tenuto anche conto delle ricerche di tutti gli altri studiosi, mancano fin'ora prove a favore della possibilità, che i parasiti propri della malaria dell'uomo esistano anche in altri animali. (Naturalmente facciamo qui astrazione della zanzara, che, come dicemmo, è l'ospite di mezzo, l'anello di congiunzione nella catena epidemica).

Importa fissarsi bene su questo punto, perchè forma la base di un intiero sistema di profilassi, come risulterà in seguito.

*
* *

*B.* - Dal 25 aprile all'agosto vennero esaminate 658 persone: 408 si poterono con certezza diagnosticare come malariche in base al reperto microscopico del sangue. Di tutti questi casi, 281 erano stati ricoverati all'ospedale, ove poterono, con gran cura, seguirsi: per ciascuno, si fece lo studio microscopico giornaliero del sangue e determinazioni termometriche ogni tre ore.

I dati relativi alla curva termica, reperto parasitologico del sangue e terapia vennero, per ogni singolo malarico, messi in prospetto, cosicchè si ottenne una preziosa raccolta di tabelle molto utili per isvariati riscontri.

Fra i risultati che emanano da questo esteso campo di ricerca, riporterò, in modo riassuntivo, i seguenti:

1° *Il colpo d'occhio sulle diverse forme di malaria osservata;* lo presento in un piccolo quadro sinottico.

Casi osservati numero 658
- Negativi o dubbi 250
- Accertati 408
  - quartane 15 = tutte recidive
  - terzane 202
    - nuove 96
    - recidive 106
  - estivo-autunnali 191
    - nuove 151
    - recidive 40

(In questo quadro sono compresi anche alcuni pochi casi, pei quali non risulta, in modo positivo, che l'infezione sia stata contratta nel territorio di Grosseto).

*
* *

2° *L'assenza di malaria da infezione recente, lungo un considerevole spazio di tempo*, (fin verso alla quarta settimana di giugno, come termine d'arrivo; il termine di partenza risale ad epoca verosimilmente molto anteriore al nostro arrivo a Grosseto).

Fin dal principio delle nostre indagini, parve strano il non poter mai trovare alcun caso fresco d'infezione malarica. Meno poche eccezioni, le quali sono poi anche da discutersi riguardo a veridicità, gli ammalati affermavano di aver preso il male nell'estate del 1898.

Solo a datare da un punto preciso, apparvero i casi freschi (nuove infezioni) ed in tale intensità numerica, da far l'impressione, come se una forte epidemia si fosse sviluppata d'un tratto. Così dal 25 aprile al 23 giugno, fri i 59 malarici venuti all'ospedale, soltanto per cinque non si potè in modo assoluto escludere si trattasse di infezione contratta *primitiva* nel 1899: e di più, convien fare le dovute riserve riguardo alla fiducia nei dati anamnestici.

Ma il 23 giugno comparvero invece casi indubbi di prima infezione ed in numero grande: così, mentre nelle cinque settimane precedenti il 23 giugno soltanto 26 malarici (tutti recidivi) erano venuti al nostro esame, nelle prime cinque susseguenti ne pervennero 222, di cui solo 17 erano recidivi. *Adunque il fenomeno della malaria si sviluppa intenso tutto d'un colpo ad un determinato momento, prima del quale havvi un periodo propriamente non malarico, dappoichè tutti gli infermi, che, lungo esso, vengono al medico come malarici, altro non sono che recidivi d'un'infezione acquisita l'anno prima e solo apparentemente ad intervalli guarita.*

A giudicare poi dai dati anamnestici di tutti quei recidivi, fede degni, la cui infezione datava dallo scorso anno, si verrebbe a stabilire esservi, nella calda stagione, solo un periodo propriamente pericoloso; per l'anno 1898, detto periodo si sarebbe esteso dagli ultimi di giugno fino agli ultimi di ottobre; in fatto gli infermi asserivano tutti con sicurezza di aver contratto l'infezione entro tale spazio di tempo. Siffatta ipotesi, se venisse per altre ricerche a confermarsi come costante legge annuale, rappresenterebbe per noi una gran pietra migliare nella lotta contro la malaria. Teoricamente si potrebbe affermare la possibilità di distruggere la malaria solo avendo ben di mira questo periodo di pericolo proprio. E le ragioni, dopo quanto abbiamo già detto, sono facili ad apprendersi.

Vedemmo più sopra, che i parassiti della malaria umana *non si tro-*

*vano in altre specie animali*, per cui le zanzare (veicolo attivo) (1) non possono prenderli, se non dall'uomo; d'altra parte, abbiamo ora arguito, che, soltanto entro un determinato periodo (nel 1898 presso che quadrimestrale: luglio-agosto-settembre-ottobre) avvengono le nuove infezioni; ne risulta dunque, che il fomite del materiale infettivo è, per ogni anno, rappresentato dai malarici recidivi, che, non ben curati al primo attacco, e neppure radicalmente curati ad ogni successivo, mantengono per gli altri otto mesi dell'anno il germe, che poi succhiato insieme al sangue dalle zanzare, nella calda stagione viene propagato ad altri individui sani. Il fatto è reso vieppiù possibile, perchè le forme recidivali e croniche di malaria non si estrinsecano di solito con una malattia grave, come all'inizio, sì da costringere gl'infermi ad una lunga degenza all'ospedale (ciò che rappresenterebbe, a vero dire, una specie di sequestro proficuo per l'igiene sociale); molti si curano da sè ed hanno le così dette *forme ambulatorie;* altri si limitano a ricorrere all'ospedale, solo nei rari momenti di eccessiva gravità: in complesso, nelle regioni infette è ovvio trovare, in gruppi di operai occupati agli stessi lavori, qualche individuo, che presenta nel sangue i parassiti della malaria. (Nei pressi di Grosseto su venti operai, che convenivano a dormire sotto il medesimo capannone della Chiocciolaia, sei presentarono, al riguardo, reperto positivo).

Le recidive malariche formerebbero adunque come un anello, come un ponte, che allaccia la vera stagione malarica d'un anno con quella dell'anno seguente. Là, ove riesce di tagliare questo ponte, di spezzare quest'anello si impedisce il rinnovamento dell'infezione, la nuova carica infettiva. E la possibilità a ciò è data dalla fortuna di possedere nel chinino un mezzo efficacissimo per distruggere i parassiti malarici nel corpo umano. Soltanto, esso non deve, come quasi ovunque ora succede, essere impiegato a scopo di *troncare* semplicemente un accesso febbrile; ma deve servire ad *impedire la recidiva;* non deve, in altre parole, aversi di mira il solo fatto clinico, ma anche il fatto igienico; e *la cura*, prendendo allora *il significato di disinfezione*, mirerà a combattere la malaria, cogli stessi principî, che valgono pel colera, peste e lepra.

Il compito speciale di studiare a Grosseto, quali criteri si devono tenere in questa cura particolare della malaria (che possiamo chiamare

(1) Fin'ora si parla della zanzara soltanto come d'un veicolo attivo della malaria ed ha questo concetto il massimo interesse dal lato epidemiologico. Ma, una volta dimostrato, con le ricerche di BIGNAMI, che bastano quantità minime di sangue malarico, per conferire direttamente la malaria, non si può, in modo assoluto, escludere un veicolo passivo, in cui entrerebbero in giuoco le forme parassitarie asessuali. Al riguardo non esiste, però, alcun documento sperimentale positivo.

*cura igienica*, per gli effetti a cui mira) fu assunto da me, per consiglio del Koch: dirò fin d'ora, che essa si basa:

1. Sulla diagnosi *precoce* della forma malarica, *vergine di trattamenti empirici.*

2. Sulla sollecita *razionale* e *proporzionatamente energica chininizzazione* lungo la malattia estrinsecata.

3. Su una *razionale* e *periodica chininizzazione*, dopo la guarigione clinica. Ma su questo punto tornerò dettagliatamente nella seconda parte della relazione, inquanto che i lavori in questo indirizzo, benchè cominciati nel giugno, pure su larga scala non poterono applicarsi che nell'agosto, quando la commissione tedesca era già partita per l'India, e non possono per anco dirsi compiuti, giacchè, mentre riesce facile e pronto il giudicare della guarigione clinica, per affermare invece una guarigione igienica (ciò che significa *assicurazione che l'ammalato non andrà più soggetto a recidive*), s'incontrano, come vedremo, difficoltà ed incertezze ben maggiori: solo dopo un lungo periodo d'osservazione unito ai criteri, che vengono da molteplici raffronti, si può essere autorizzati ad emettere un giudizio in proposito.

*
* *

3°. *Assenza nel sangue di tutti i recentemente colpiti dall'infezione malarica, delle forme parassitarie atte a flagellarsi.* — Queste forme compaiono soltanto dopo ripetuti attacchi febbrili. Sicchè col prevenire per tempo le recidive, si evita il passaggio del parassita a quelle fasi, che da una parte sono refrattarie al chinino, dall'altra costituiscono il punto di partenza per l'infezione delle zanzare.

*
* *

4°. *La distribuzione a focolai della malaria nella popolazione stabile.* — Questo fatto spicca, al primo colpo d'occhio, nella carta indicante la marcia epidemica della malaria. In Grosseto spicca ancora un altro fatto importante; la tendenza, che hanno le varie forme ad aggrupparsi in modo specifico, sì da avere, in parecchi punti, focolai di *terzane* e focolai di *estivo-autunnali*. In complesso, poi, i casi di malaria, che chiameremo cittadini, per distinguerli da quelli pervenuti alle nostre osservazioni dai dintorni, non risultano distribuiti in maniera, da lasciare scorgere un'influenza delle sfavorevoli condizioni topografiche, qualche rapporto, insomma, che giustifichi le antiche idee del *paludismo*; località, che, al riguardo, si addimostravano sfavorevolissime, eran dalla

malaria risparmiate; altre, in ottime condizioni apparenti, ne erano fieramente battute. In singole località, riuscì anche di rintracciare la sorgente primitiva dell'infezione, cioè qualche vecchio recidivo, che aveva, verosimilmente, fornito alle zanzare il materiale necessario per le altre nuove infezioni più tardi sviluppatesi all'intorno. Rilevo nel mio taccuino questi casi eloquentissimi:

A) *Famiglia Comi.* — Quattro membri ammalarono di terzana (di prima infezione) nei mesi estivi. Il capo della famiglia Comi Nicola era affetto da terzana (sovente recidivante) fin dallo scorso anno.

B) *Casa situata in via Galileo, n. 10.* — Cinque casi nuovi di terzana; vi abita una donna ammalata di terzana (con frequenti recidive) da oltre un anno.

C) *Fortezza.* — Numerosi casi di estivo-autunnale. Due guardie di finanza, che colà abitano in permanenza, soffrono da circa 2 anni di detta infezione.

D) *Casamento viale Pisani n. 7.* — Cinque casi di terzana. Uno degli inquilini (Montiani Vitaliano) è da 16 mesi affetto da terzana con periodi di guarigione instabile.

E) *Casa Ciabatti.* — Tre casi di terzana. Vi abita un vecchio terzanario.

F) *Famiglia Roncucci.* — Due casi di estivo-autunnale. Coabita un vecchio recidivo della stessa infezione.

G) *Famiglia Giannini.* — Quattro casi di terzana. Giulio Giannini soffre di una vecchia terzana, che recidiva a periodi lunghi.

I) *Via Galileo, n. 4.* — Tre casi di estivo-autunnale. Coabita Lecchini Annita, la quale contrasse un'estivo-autunnale fino dallo scorso anno.

Ad epidemia avanzata, il fenomeno si mostrava talora così spiccato, da poter far diagnosi al solo sentir precisare la località, donde il malarico proveniva.

* * *

Nei dintorni di Grosseto queste particolarità non sono sempre ben dimostrabili, per il variabilissimo domicilio degli operai e pei notevoli ed anche rapidi movimenti di migrazione interna; fatti, che, uniti alla considerevole durata del periodo d'incubazione della malaria (per cui un individuo, punto da una zanzara infetta, può almeno per altri 10 giorni, mantenere il tenore di sua vita normale, innanzi che scoppi la febbre originata da quella puntura), mettono molto a disagio chi intende seguire le traccie di un fenomeno, la cui interpretazione può andar soggetta a tante cause d'errore: ad ogni modo, è già per sè molto eloquente la particola-

rità, che tutta questa popolazione operaia si ritira, la notte, a dormire in singoli capannoni; che in molti di questi furono trovati anofeli in gran copia; che alcuni di questi anofeli, come vedremo in seguito, vennero riconosciuti infetti e che l'esame del sangue d'un gruppo di questi operai dimostrò, come già dissi, la presenza dei *parassiti malarici*, alcuni dei quali proprio giunti allo stadio di sviluppo opportuno, per proseguire il loro ciclo vitale nel corpo delle zanzare.

Di qui, e tenendo conto di altre poche cognizioni, si deduce quanto la zanzara, come agente della malaria, sia più pericolosa per l'abitato, anzichè per la campagna: questo insetto ha un corto volo; specialmente quando è pieno di sangue, si discosta ben poco dal sito, in cui l'ha succhiato e si vede, come in uno stato di torpore, appendersi ai soffitti od alle pareti, in angoli oscuri. Quando esso ha digerito e deve volare a deporre le sue uova, ciò che fa possibilmente nelle vicinanze, si riaccende nella sua voracità; allora si avventa alle prime persone, che trova: e, naturalmente, siffatta sorte tocca, di preferenza, a chi abita le medesime stanze, dalle zanzare infestate, o quelle vicine. Supponiamo ora, che colle prime punture, la zanzara abbia succhiato i parassiti malarici; lungo il periodo di sosta digestiva, se la temperatura fu conveniente, detti parassiti possono esser giunti al loro completo sviluppo e la zanzara li potrà inoculare colle punture susseguenti, quando si ridesta in lei la voracità, al tempo della deposizione delle uova.

Con questo meccanismo, espresso qui in modo schematico, s'interpreta con agevolezza lo sviluppo della malaria a focolai e si comprende anche bene, come il massimo pericolo, al riguardo, s'incontri in quegli enormi capannoni di paglia, isolati in mezzo ad una pianura popolata di stagni, destinati ad accogliere gran numero e sempre rinnovantesi di operai, che vi cercano un rifugio per riposarsi dalle intemperie o per dormire. Nei dintorni di Grosseto, nelle vaste proprietà private e nei vasti tenimenti governativi s'incontrano parecchi di questi *covi malarici* e si potrebbe provvedere molto efficacemente per l'igiene di queste regioni.

Fra le circostanze, che possono facilitare la genesi d'un focolaio malarico, annovereremo adunque anche il consorzio umano; e, dalla vasta anamnesi epidemiologica, si potè, in qualche caso, accertare, che molti avevan contratta l'infezione là, dove erano prima convenute persone malariche.

*
* *

Qui la scienza dell'oggi non ha per altro aggiunto (di veramente nuovo) che le cognizioni sul termine « *zanzara* »: anche in vecchie osservazioni troviamo, al riguardo, un perfetto riscontro.

Leggesi nell'EICHHORST (*Trattato di patologia e terapia speciale*, vol. II, pag. 952): « . . . . . . . Secondo alcuni, pare possa avvenire, in date cir-
« costanze, anche l'infezione per contatti personali e lungi dai luoghi ma-
« larici. Così SAWYER narra, per esempio, che egli visitò un paese affatto
« libero da malaria e ammalò di febbre intermittente presa nel paese da
« cui era partito: dopo nove giorni circa, ne venne colpita una signora
« colà dimorante, che lo aveva assistito durante la malattia. Io stesso
« curai, tempo fa, una fantesca d'osteria, che non aveva mai dimorato
« in paesi malarici, ma che avea spesso servito operai italiani addetti
« alla costruzione della ferrovia, alcuni dei quali affetti da malaria. HJELT,
« che studiò recentemente la febbre intermittente in Finlandia, osserva,
« che essa non si sviluppa da *paludi, laghi chiusi o simili; ma viene*
« *importata, e, indipendentemente dalle condizioni nocive sopradette, si*
« *estende sempre più per mezzo del commercio.* »

« BUCHNER sostiene, che il sudore dei malati trasmette l'infezione ai
« sani, che dormono con loro. »

Applichiamo a questi dati il termine, allora incognito, di « *zanzara malarica* » e noi formiamo senz'altro un quadro eloquente e classico; ciò, che dimostra, come può bensì mutarsi il modo d'interpretare: ma le *osservazioni esatte* restano, con valore imperituro.

5° *Risultati clinici.* — Accennerò a quelli, che possono avere qualche rapporto coll'indirizzo profilattico, di cui, in parte, già feci parola, ma che formulerò meglio nella 2ª parte di questo rapporto.

a. *Tipo terzanario delle febbri estivo-autunnali al loro inizio.* — Tutti i 151 casi di estivo-autunnali studiate presentavano ai primi accessi un'intermissione di circa 48 ore.

Sicchè, si può ormai formulare una legge su questo punto già tanto illustrato dagli studi precedenti di KOCH, avvertendo, che, per la verifica di tale legge, occorre colpire *le forme di infezione fresca, vergini di ogni trattamento, ed al loro esordio.*

Più o meno tardi, o colla somministrazione del chinino, o col semplice protrarsi (a parte gli equivoci diagnostici ed impropria terapia), o col recidivare, per imperfetta guarigione, si perde il tipo terzanario e subentrano altri tipi, che hanno ragione di essere soltanto più dal lato clinico, non da quello etiologico. Un tipo terzanario in talune estivo-autunnali venne già segnalato da CANALIS nel 1889: MARCHIAFAVA e BIGNAMI nel 1891 ne fecero un gruppo a parte, che contrapposero ad un altro, detto da loro delle *quotidiane.* Finalmente, KOCH parlò, in proposito, di una legge generale, a cui tutte le estivo-autunnali obbedirebbero al loro esordio. L'importanza di questa nozione sta nel far noto, che, all'inizio di ogni

estivo-autunnale, v'ha una tregua, lungo la quale si può terapeuticamente agire con molta efficacia, e con grande probabilità d'esercitare una benefica influenza su tutto il decorso dell'infezione.

b. *Applicazione terapeutica sulla guida dell'esame microscopico del sangue.* — Nelle estivo-autunnali, la chinina fu, col miglior risultato, applicata nell'intermittenza, quando il microscopio dinotava i parassiti anulari al massimo grado del loro sviluppo. In molti casi il criterio dell'intervento è dato anche empiricamente dalla curva termica; può peraltro talora succedere, che l'intermissione fra i due accessi non sia completa: allora è indispensabile l'esame microscopico, per giudicare contemporaneamente della diagnosi e del grado di maturità dei parassiti, sempre tenendo ben presente, che la chinina ha la massima efficacia sui parassiti vecchi e la minima su quelli giovani. Quanto alla terzana, l'intervento più proficuo, in relazione col massimo sviluppo parassitario, corrisponde a circa 6-7 ore avanti all'insorgere del nuovo accesso.

Avendo, pertanto, ben segnalato l'inizio dell'accesso precedente e tenendo conto di un leggiero anticipo, che, per le terzane, di regola subentra, si somministra il chinino press'a poco *sette ore* prima del previsto accesso, il quale, se l'applicazione è ben fatta, non deve di regola più aver luogo. Talora anche l'accesso può ridestarsi; ma è una febbre *asettica*, prodotta, cioè, da una intossicazione per i corpi dei numerosi parassiti distrutti (*Nachfieber di Koch*); insomma l'infezione non ha più seguito, come dimostrano a perfetta evidenza parecchie delle nostre tabelle termiche, sovratutto di terzane, in cui, malgrado la somministrazione del chinino in giusta dose ed in giusto momento, segue un regolare accesso (l'ultimo, clinicamente parlando), mentre il più accurato esame parassitologico del sangue riesce negativo.

*
* *

Riguardo all'intensità di chinizzazione, le terzane, anche doppie, cedono quasi senza eccezione a due dosi d'un grammo, se date a tempo. Tutte le tabelle cliniche dimostrano all'evidenza la brevità del decorso delle terzane, mercè siffatto trattamento, il quale può anche radicalmente guarirle, come in taluni casi ebbimo ad osservare; ma di solito sopprime la recidiva soltanto per un considerevole spazio di tempo. Invece, per le febbri estivo-autunnali, che fecero sempre l'impressione di una malattia grave, con sensorio depresso e sintomi tifosi in genere, le dosi di chinina dovettero essere ben più elevate e ben più frequenti. La guarigione clinica si raggiungeva bene d'ordinario con 7 grammi di chinina, di cui due venivano somministrati nella prima intermissione (a poca distanza

l'una dall'altra (od anche entrambe ad una volta), due nella seconda e tre nelle ore mattutine dei tre giorni susseguenti.

Nei ragazzi e bambini le dosi erano proporzionatamente ridotte in ragione dell'età e del loro stato fisico.

Vedremo in seguito, che in taluni gravi casi (specialmente di nuova infezione) è mestieri spingere la chininizzazione a 9 grammi, se si vuol conseguire una guarigione clinica un po' stabile. In perfetta armonia colla diversa difficoltà di cura clinica, per le due forme di febbre (terzane ed estivo-autunnali) sta la difficoltà della cura definitiva (cura igienica). Nelle terzane risultò, fin dai primi casi trattati, ammissibile la preservazione dalle recidive mercè *un sol grammo di chinina somministrato ogni decade per due mesi consecutivi* (esperienze ulteriori dimostreranno, se questo è veramente il *minimum di cura*, che a giudicare da parecchi casi parrebbe ancora suscettibile di riduzioni). Nelle estivo-autunnali, all'incontro, salvo rari casi di forme croniche (febbri larvate, febbri a lunghi intervalli) che corrisposero anche ad analogo trattamento per decadi, tutte le altre richiesero spesso, sovratutto nel primo mese consecutivo alla guarigione, anche dosi duplicate per frequenza, vale a dire a metà ed alla fine d'ogni decade. Il massimo contributo al riguardo venne dalle prove fatte su larga scala nel secondo periodo di ricerca, su cui dobbiamo ritornare in appresso.

In complesso si vide, che, ad un più energico trattamento curativo (*purchè razionale*) corrispondeva una maggiore garanzia contro la recidiva, la quale veniva spinta ad epoca relativamente molto più lontana. Anche la sollecitudine di un razionale intervento, per quanto si può dedurre dai pochi casi, in cui fu dato agire nel primo esordio dell'infezione, fa credere in un cospicuo vantaggio sia per una economizzazione del farmaco, sia per una più pronta e benefica risoluzione del male. Ciò fece pensare, che le così dette perniciose rappresentino, nella maggior parte dei casi, come un prodotto indirettamente artificiale, da addebitarsi, cioè, alla trascuratezza o dell'infermo o del medico. Noi, per i malarici venuti alle nostre cure in tutta la stagione, non constatammo un solo caso di perniciosa: e ciò, con ogni verosimiglianza, fu anzitutto in grazia dell'opportunità che gli infermi sempre ebbero di venire per tempo all'ospedale. Di qui l'interesse d'istituire locande sanitarie nei punti, ove infierisce la malaria, e dove i difettosi mezzi di comunicazione e di trasporto e la lontananza dai siti di cura aggravano le sorti dell'infermo col lasciar trascorrere il tempo più proficuo per un intervento terapeutico.

### Ricerche speciali sulle zanzare come ospiti medii dell' infezione malarica.

C. - Il lavoro speso in questa serie di indagini, a cui corrisponde un interesse più puramente scientifico, non fece approdare a dati di importanza molto notevole. Parecchi quesiti avrebbero potuto risolversi con opportune esperienze sull'uomo: al riguardo, però, il capo della spedizione, per motivi di sentimento e di delicatezza facili a comprendersi, si dimostrò recisamente contrario e volle limitarsi a pure indagini in condizioni naturali.

Risultava, che le specie di zanzare reperibili nella maremma toscana sono, in genere, le stesse, che si riscontrano nel resto dell'Italia. Ma, per le ragioni, che già sopra esponemmo, chi studia le zanzare avendo di mira l'etiologia della malaria, ha sopratutto da fissarsi su quelle delle case, ed in particolar modo delle camere da letto, tanto più che non è nelle abitudini della popolazione grossetana il pernottare all'aperto; tutti, anche in campagna, si cercano un sito chiuso, tuguri, capanne, stalle, ecc.

Il nostro compito in proposito si ridusse adunque a questi due punti:

1. Ispezione accurata della campagna e di molte case nell'intermittenza epidemica, allo scopo di determinare bene la fauna in zanzare, prima dello scoppio dei casi nuovi di malaria.

2. Ispezione immediata di tutte le case, in cui ci si annunziava qualche caso nuovo.

La differenza fra i risultati della prima serie d'indagini e quelli della seconda non fu sostanzialmente apprezzabile.

Tanto prima, quanto dopo, si trovarono, nelle abitazioni, quasi sempre queste quattro specie di zanzare: *Culex nemorosus*, *culex pipiens*, *Anopheles maculipennis* (*A. claviger*) e il così detto *pappataci*, che non apparterrebbe propriamente ai culicidi, sebbene punga producendo cospicua tumefazione e forte dolore. Qualche differenza notevole spicca invece fra i reperti dei vari periodi di tempo e delle varie località ispezionate. Così, la zanzara più frequente ad incontrarsi, in principio, fu il *culex nemorosus*, mentre, ad estate inoltrata, diventò più rara, fino a scomparire quasi in totale in un periodo, in cui la morbosità per malaria era ancora nel suo forte. Così, ancora, i pappataci invasero le case relativamente tardi e scomparvero relativamente presto. Infine, gli anofeli risultarono, in città sempre in numero scarsissimo (1), laddove nei vari casermoni del depo-

(1) Di 49 case che vennero ispezionate al primo annunzio di qualche caso nuovo di malaria, solo in 8 fu dato riscontrare qualche raro esemplare di anofeli. In nessuno di essi poi fu dato riscontrare parasiti sospetti.

sito allevamento cavalli, nelle capanne della Cernaia, della Chiocciolaia, al Pin grosso, gli anofeli furono reperibili in grande quantità.

Il culex pipiens invece fu numerosissimo dovunque; sicchè esso e l'anopheles maculipennis, dal lato statistico, e tenuto anche conto dei reperti parasitari, di cui si discorrerà fra breve, si fanno, fra tutte le zanzare di Grosseto, prendere in speciale considerazione, per la maggiore probabilità che, di fronte alle altre, hanno di essere veicolo della malaria.

*
* *

Per quanto concerne i reperti parasitari nel corpo delle stesse zanzare, le ricerche praticate, dagli ultimi di giugno fino all'agosto, su un gran numero di questi insetti, diedero per risultato:

*a*) Un culex pipiens con corpi falciformi (sporozoiti) nelle ghiandole salivari;

*b*) Tre anofeli con corpi pigmentati nelle pareti dello stomaco;

*c*) Quattro anofeli con corpi falciformi nelle ghiandole salivari e corpi bruni nelle pareti dello stomaco (1).

Analoghe ricerche praticate nell'aprile, maggio e prima quindicina di giugno non approdarono ad alcun risultato positivo. A questo proposito, non per velleità di difendere uno scienziato, il quale non ne ha bisogno, ma per dovere di coscienza e ragioni personali, trattandosi di ricerche a cui presi parte, è necessario ch'io rilevi un equivoco, in cui il prof. Grassi è caduto. Il Grassi in una nota all'Accademia dei Lincei (20 ottobre 1899) vorrebbe rilevare una incoerenza fra due asserzioni del Koch contenute in due differenti lavori. « Nel primo » dice Grassi « *il grande batterio-* « *logo afferma di aver trovato gli sporozoiti (germi falciformi) dentro* « *le ghiandole salivari degli A. maculipennis anche nella stagione fredda,* « *mentre nel secondo asserisce di non aver mai trovato niente di simile* « *dentro la suddetta sorta di zanzare nella stagione fredda* ».

Il termine « stagione fredda », nei due lavori, si riferisce a due periodi ben differenti. Nel primo (Zeitschrift für Hygiene 8 settembre 1899) si parla di reperto positivo riscontrato nell'inverno 1898-1899 (*in der kalten Jahreszeit*); nell'altro (Deutsche med. Woch., 1899, n. 37) si parla di reperto negativo riscontrato nella stagione fresca (*in der vorher-*

(1) Atteso il grandissimo numero di zanzare sezionate, a cui si devono aggiungere tutte quelle raccolte periodicamente per un anno a Maccarese ed in altre località di malaria forte, le quali pure vennero tutte studiate, non si può certo ancor parlare di reperti molto confortanti e, se non fosse dell'incoraggiamento, che viene dai risultati di esperienze dirette, non potremmo far a meno, che avere dei dubbi sul loro significato.

*gehenden kühleren Zeit*) che precede quella calda (giugno, luglio, ecc., 1899), in cui il reperto fu di nuovo positivo. Quest'ultima asserzione, insomma, è proprio analoga a quella, che il GRASSI stesso fa a pagina 41 del suo opuscolo *Le recenti scoperte sulla malaria esposte in forma popolare*, là dove dice « da parte mia, *soltanto* ai primi di giugno trovai anofeli infetti . . . . ». Siccome la parola *soltanto* non può voler escludere l'inverno, poichè in altri lavori del GRASSI, BIGNAMI e BASTIANELLI si parla di anofeli infetti trovati in gennaio (Ann. d'ig. sperim., 1899, vol. IX, pag. 267), così ne risulta, che, tanto riguardo alla prima asserzione, come riguardo alla seconda, i detti autori, (salve le interpretazioni) avrebbero visto, su per giù, quello che KOCH e noi vedemmo.

Altre indagini complementari fatte instituire da KOCH sono quelle miranti a spiegare il perchè a Grosseto (come si può dedurre anche dalle statistiche degli anni precedenti) la malaria scoppia d'improvviso, ad un determinato momento della calda stagione (su per giù verso la fine di giugno). Questo fatto si presentava tanto più enigmatico, inquanto che le zanzare, più sopra incriminate, dominano nelle case anche lungo tratto dell'inverno e, dovunque, talora anche con maggior probabilità che in appresso, possono trovare malarici di ogni forma onde infettarsi ed infettare.

Le osservazioni sulla temperatura esterna diluciderebbero anche questo punto.

Infatti, si sa, per ricerche analoghe praticate sulla malaria degli uccelli, che i parasiti, nel corpo delle zanzare, hanno bisogno di un certo grado di calore, per potersi sviluppare e permettere una reinfezione da parte della zanzara. Dato pure, che questa abbia succhiato sangue infetto, se non v'è la temperatura, che favorisca la maturazione dei parassiti, non esiste il pericolo di trasmissione della malaria con le punture. Per avere di ciò una conferma, rispetto alla malaria umana, il KOCH, a Grosseto, seguì le condizioni termiche, non solo nell'anno in corso, ma, valendosi dei dati dell'ufficio meteorologico locale, anche per un certo numero di anni precedenti; e, paragonando l'andamento della temperatura con quello della malaria, riscontrò, che l'improvviso scoppio di questa infezione succede di regola tre settimane dopo che la massima temperatura pervenne in permanenza almeno a 27° centigradi. Allora, la temperatura interna degli ambienti, anche alla notte, è almeno fra i 24 e 25; essa, per quanto già si sa, è ottima per lo sviluppo dei proteosomi (malaria degli uccelli) e, per analogia, dovrebbe anche essere buona per quello della malaria umana.

Ammesso poi (come insegna lo studio dei proteosomi) che i parassiti abbisognino, in genere, di 8-10 giorni pel loro completo sviluppo nelle zanzare

e che, in chi fu punto da una di queste zanzare, l'accesso febbrile esploda dopo un'incubazione di circa altri 10 giorni, si viene ad avere un periodo di circa tre settimane, il quale, in pratica, molto bene concorda con quello, che intercede fra comparsa di una temperatura massima di 27° e scoppio dell'epidemia.

## PARTE II.

Partito il prof. Koch per l'India, le ricerche furono proseguite tanto nell'ospedale, quanto nella città. Però, se ne dovette variare leggermente il piano, sia per non fare passi, che il già fatto lavoro poteva render superflui, sia per indirizzare al massimo profitto pratico le poche braccia, che rimanevano. Circostanze di forza maggiore, che mi costrinsero parecchie volte, anche per lunghi periodi, ad allontanarmi da Grosseto, rendevano vieppiù necessaria una delimitazione. Così, non fu più possibile seguire, con uno studio accurato giornaliero, i singoli casi di malaria, lungo tutta la durata della malattia; le ricerche sull'uomo si limitarono alla diagnosi di forma e di età dell'infezione, per distinguere i casi nuovi dai recidivi, ed a prove di terapia profilattica. A facilitare il compito anamnestico relativo ai singoli malarici formulai il questionario, che qui allego e che, col mezzo di un servizio di schede, ci mise facilmente in grado di raccogliere i dati più importanti, di cui vedremo in seguito la utilizzazione.

*Numero d'ordine* . . . *Data dell'osservazione* . . . . . . . . . .

1. *Nome e cognome dell'infermo* . . . . . . . . . . . . . . . .
2. *Età*
3. *Professione*
4. *Domicilio: via* . . . . . . . . . . . . . . . . . . *N.* . . . *p.* . . *Casa* . . . . . .

4.a) *Vi sono zanzare o pappataci (cugini) nel quartiere ove dimora l'ammalato?* . . .

5. *Di quanti membri è composta la famiglia e quante persone, anche estranee, convivono?* .
. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
6. *Quali hanno già avuto le febbri malariche ed in che epoca?* . . . . . . . . . . .
. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
7. *Descrivere, con date, l'itinerario tenuto dall'ammalato e la sua occupazione nelle tre settimane, che precedettero immediatamente l'accesso febbrile; indicare bene, sopratutto, i luoghi e le condizioni in cui ha dormito:*
. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
8. *L'ammalato ha convissuto con malarici?* . . .
9. *Il paziente ha avuto mai febbre negli ultimi cinque mesi?* . . . . . . . . . . . . .
. . . . . . . . . . . *(nell'affermativa indicare il periodo dell'ultima febbre).*
10. *Giorno in cui incominciarono le febbri attuali* . . . . . . . . . . . . . . . . .

11. *La febbre viene con brivido?* . . .
12. *Ha preso chinina nell'ultima settimana?* . . .
13. *Quanti giorni intercessero fra l'ultima somministrazione di chinina e l'eventuale recidiva?* . . . . . . . . .
14. *Temperatura dell'infermo, quando si prese il sangue* . . . . . . . .
15. *Reperto microscopico del sangue indicando il giorno nel quale furono fatti i preparati:* . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .

Questo lavoro, in cui venni egregiamente coadiuvato dal dott. Pizzetti, ufficiale sanitario, bastò per tener dietro alla marcia epidemica. È superfluo ormai ricordare, che si annoverò fra i malarici soltanto quelli diagnosticati tali, coll'esame microscopico (1).

Ho la persuasione, che molti furono ingiustamente posti fra i negativi, per non aver avuto i necessari criteri, causa una pregressa chininizzazione. Ma questo errore ha, per noi, poca importanza, perchè, da una parte non avevamo di mira un rigoroso interesse statistico, dall'altra il riconoscimento di malaria avendo, per noi, preso sopratutto un significato sintomatologico, riguardo ai vari periodi di tempo, ci bastava l'utilizzazione dei casi bene accertati; in terzo luogo, poi, scopo nostro principale, come in seguito si vedrà, era il far prove di terapia igienica; ed, a titolo di prova, il gruppo di malarici riconosciuti era, come primo passo, più che sufficiente.

Quanto alle indagini sulle zanzare, noi ci limitammo ad alcune determinazioni periodiche di specie predominanti e ad una periodica raccolta di tutti gli esemplari, che ci potevano offrire le principali case malariche di Grosseto. La ricerca di parassiti sospetti nel corpo delle zanzare fu anche più limitata; ma, atteso l'indirizzo profilattico particolare a cui ci siamo dedicati e che intendiamo seguire, per dimostrarne la probabile efficacia, il termine *« zanzara », pur avendo servito per orientarci, prende ora, per noi, importanza secondaria:* non è su di essa, che dirigiamo la nostra lotta; anzi è a suo beneficio: infatti intendiamo preservarla dalla malaria, col togliere il pericolo, che abbia a succhiare sangue malarico. Sicchè le questioni di specie, di esclusivismo, ecc., non hanno, per noi, che un interesse scientifico. In pratica, i risultati potranno poi forse, in parte, servire di controllo a talune teorie. Il quesito alla cui soluzione in questo secondo periodo volgemmo i nostri sforzi principali è, insomma, quello relativo alla profilassi delle recidive.

(1) Tutti i preparati microscopici vennero con regolarità studiati nei nostri laboratori di Roma o di Pianosa; ed, in questo paziente lavoro, mi porsero aiuto i dottori capitani Testi e Mori, a cui rendo sentite grazie. Nei momenti critici, trattandosi cioè d'incertezze, a dissipare le quali fosse occorso l'esame dei malarici, mi recavo in persona a Grosseto per le dovute constatazioni.

Passerò ora in rassegna questi tre punti, su cui si svolse la nostra attività, cioè:

I. *Andamento dell'epidemia fino verso la sua estinzione.*

II. *Risultati delle indagini sulle zanzare.*

III. *Prevenzione delle recidive.*

***

I. Analogamente a quanto già feci pel primo periodo, presento in un quadro riassuntivo i risultati delle nostre osservazioni microscopiche sulla casuistica malarica.

Numero dei casi esaminati 561

positivi 372 — negativi o dubbi 189

| forme miste 4 | | terzane 69 | | quartane 15 | | estivo-autunnali 284 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| terzana quartana | terzana estiv. aut. | nuove | recid. | nuove | recid. | nuove | recid. |
| 2 | 2 | 65 | 4 | 14 | 1 | 204 | 80 |

(In questo spoglio sinottico figura una parte minima dei recidivi del 2° periodo, quella cioè, per la quale, a scanso di dubbi, si dovette ricorrere all'esame microscopico del sangue. Per tutti gli altri già noti come malarici di prima infezione, la diagnosi al microscopio, attesa l'evidente forma clinica, si rendeva quasi sempre superflua).

La suesposta tavola dà, in cifre greggie, l'esito delle ricerche: ben più interessante è invece il seguire dinamicamente la casuistica, secondo che si svolse rispetto al tempo; ed allora troviamo delle oscillazioni ben marcate che darebbero alla grafica epidemica quasi lo stesso carattere, che ha la febbre per l'individuo; ci sono degli *accessi*, delle *remittenze* e delle *intermittenze*.

E poichè siamo giunti all'estinzione completa dell'epidemia, interessa molto una rassegna statistica generale, che rilevi, anche in ordine dinamico, i fatti più importanti. Io la comprenderò nei tre seguenti quadri, che rispettivamente rappresentano:

1° Lo stato preepidemico dall'aprile al giugno (morbosità da recidive pure);

2° La morbosità da infezione esposta per decadi, dal principio al termine dell'epidemia e divisa nelle sue tre forme specifiche: *febbri terzane, quartane* ed *estivo-autunnali;*

3° Il confronto fra la morbosità da nuova infezione con quella recidivale pel periodo dall'agosto al novembre.

Nella formazione di questi quadri ho tenuto calcolo solo di casi, per cui l'infezione risultava indiscutibilmente contratta nel territorio di Grosseto e ciò per disporre di valori omogenei.

I.

| DATA | Terzane | Quartane | Estivo-autunnali |
|---|---|---|---|
| Dal 24 aprile al 3 maggio | 15 | .. | 2 |
| » 4 maggio » 13 maggio | 7 | 3 | .. |
| » 14 maggio » 23 maggio | 13 | .. | .. |
| » 24 maggio » 2 giugno | 7 | .. | .. |
| » 3 giugno » 12 giugno | 6 | 1 | 1 |
| » 13 giugno » 22 giugno | 4 | .. | .. |

II.

| DATA | Terzane | Quartane | Estivo-autunnali | Totale |
|---|---|---|---|---|
| Dal 20 giugno al 31 giugno | 15 | .. | 20 | 35 |
| » 1° luglio » 10 luglio | 27 | .. | 51 | 78 |
| » 11 luglio » 20 luglio | 15 | .. | 30 | 45 |
| » 21 luglio » 31 luglio | 5 | .. | 48 | 53 |
| » 1° agosto » 10 agosto | 4 | .. | 27 | 31 |
| » 11 agosto » 20 agosto | 14 | 3 | 51 | 68 |
| » 21 agosto » 30 agosto | 10 | 1 | 17 | 28 |
| » 31 agosto » 9 settembre | 6 | 2 | 11 | 19 |
| » 10 settembre » 19 settembre | 4 | 1 | 12 | 17 |
| » 20 settembre » 29 settembre | 4 | 2 | 19 | 25 |
| » 30 settembre » 9 ottobre | 4 | 1 | 13 | 18 |
| » 10 ottobre » 19 ottobre | 2 | 2 | 10 | 14 |
| » 20 ottobre » 29 ottobre | 6 | .. | 11 | 17 |
| » 30 ottobre » 8 novembre | 5 | .. | 11 | 16 |
| » 9 novembre » 18 novembre | .. | 2 | 14 | 16 |
| » 19 novembre » 28 novembre | .. | 1 | 3 | 4 |
| » 29 novembre » 8 dicembre | 4 | .. | 3 | 7 |
| » 9 dicembre » 18 dicembre | 1 | 1 | 2 | 4 |
| » 19 dicembre » 31 dicembre | 1 | .. | .. | 1 |

III.

| DATA | Casi recidivi | Casi freschi |
|---|---|---|
| Dal 1° agosto al 10 agosto . . . . . . . . . . . . . . . | 9 | 26 |
| » 11 agosto » 20 agosto . . . . . . . . . . . . . . . | 38 | 36 |
| » 21 agosto » 30 agosto. . . . . . . . . . . . . . . . | 29 | 15 |
| » 31 agosto » 9 settembre . . . . . . . . . . . . . . | 39 | 12 |
| » 10 settembre » 19 settembre . . . . . . . . . . . . . | 29 | 14 |
| » 20 settembre » 29 settembre . . . . . . . . . . . . . | 19 | 18 |
| » 30 settembre » 9 ottobre . . . . . . . . . . . . . . | 29 | 8 |
| » 10 ottobre » 19 ottobre . . . . . . . . . . . . . . | 32 | 7 |
| » 20 ottobre » 29 ottobre . . . . . . . . . . . . . . | 15 | 14 |
| » 30 ottobre » 8 novembre . . . . . . . . . . . . . . | 21 | 15 |
| » 9 novembre » 18 novembre . . . . . . . . . . . . . | 21 | 10 |
| » 19 novembre » 25 novembre . . . . . . . . . . . . . | 20 | 4 |

Dal quadro I risulta la scarsità generica delle forme tutte recidivali prima dell'esordio epidemico e l'immensa prevalenza delle terzane sulle altre febbri.

Il quadro II dimostra:

1° la curva epidemica: questa si eleva d'un tratto alta nell'ultima settimana di giugno e raggiunge i suoi massimi apici in luglio ed agosto: già sul finire d'agosto rapidamente si mitiga, per mantenere un decorso oscillatorio, ma sempre mite, in settembre, ottobre e prima metà di novembre: segue la riduzione ad un *minimum* (2ª metà di novembre) e quindi una graduale estinzione.

2° Che le quartane compaiono molto tardi (metà di agosto) e sono scarsissime.

3° Che le estivo-autunnali dànno in tutti i periodi (salvo minime eccezioni) il massimo contingente alla morbosità.

Dal quadro III risulta la grande prevalenza della malaria recidivale (1) su quella di prima infezione in un periodo, *che a torto si ritiene il più pericoloso*, e, conseguentemente, la grande riduzione, che potrebbe subire il contingente epidemico, con una cura radicale delle infezioni nel primo periodo.

Siffatti gruppi statistici sono costituiti da un numero ancora scarso di dati per prestarsi a deduzioni generali e d'altra parte, nella malaria importa molto distinguere regione da regione. Hanno però sempre un certo interesse locale e limitrofo.

(Quanto al colpo d'occhio presentato dei singoli fenomeni, epidemici, veggansi gli allegati diagrammi a canne d'organo).

Un altro fatto degno di nota, ma che risulta solo nei quaderni anamnestici e diagnostici, è questo, che nell'ultimo mese dell'anno la scarsa casuistica cittadina è costituita da sole terzane, mentre quella dei dintorni (ospedale) risulta in gran prevalenza da estivo-autunnali ed è scevra di terzane.

Abbiamo infatti:

| Città | | Dintorni | |
|---|---|---|---|
| 29 novembre . . . . . . . . | 1 terzana | 2 dicembre . . . . . . | 1 estivo-aut. |
| 2 dicembre . . . . . . . . | » | 6 » . . . . . . | » |
| 5 » . . . . . . . . | » | 6 » . . . . . . | » |
| 7 » . . . . . . . . | » | 9 » . . . . . . | » |
| 9 » . . . . . . . . | » | 9 » . . . . . . | » |
| 28 » . . . . . . . . | » | 13 » . . . . . . | 1 quartana |

La differenza si rivela troppo insistentemente nello stesso senso, per potervi attribuire un semplice carattere fortuito. Del resto, la maggiore morbosità per febbre terzana, lungo tutto l'epidemia si verificò sempre entro le mura cittadine.

*
* *

Qualche interesse può ancora provenire da rilievi statistici giornalieri circa un periodo epidemico. Al riguardo posseggo dati per le infezioni giornalmente accertate nei distretti maremmani, che dànno, in gran

(1) I recidivi che figurano in questo quadro sono precedentemente, per la massima parte, compresi nel novero delle nuove infezioni, in giugno e luglio. Molte recidive si riferiscono poi ad una stessa persona, con brevi intervalli l'una dall'altra.

parte, il contingente alla casuistica dell'ospedale di Grosseto. Li rappresento in grafiche, ove, contemporaneamente colla curva malarica, spiccano le due curve della temperatura ambiente:

*La linea superiore rappresenta l'andamento della temperatura massima.*
*La linea media rappresenta quello della temperatura minima.*
*La linea inferiore segna la casuistica dei malarici ricoverati all'ospedale.*

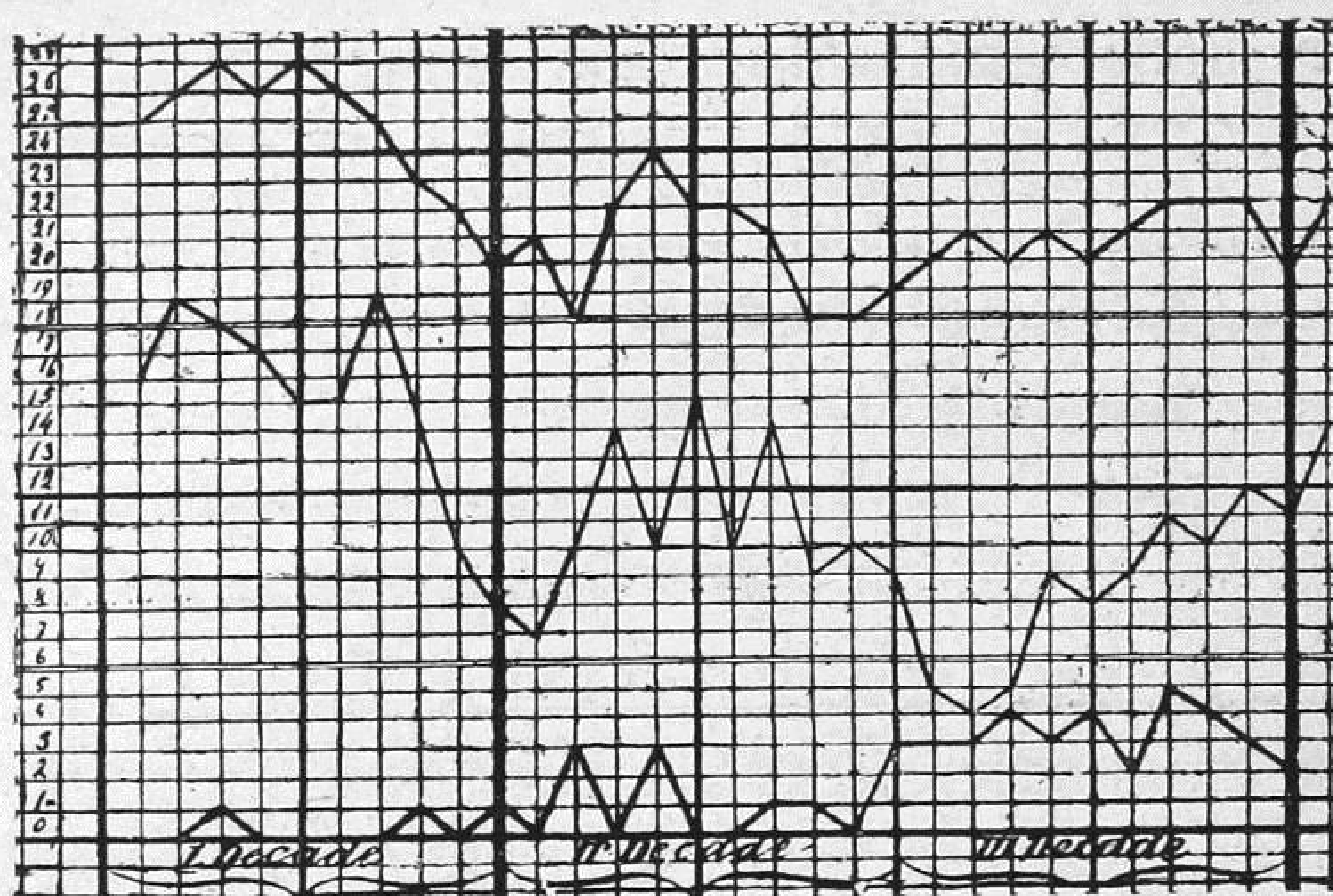
*Agosto.*




*Settembre.*



*Ottobre.*



*Novembre.*



Queste tabelle, abbenchè si riferiscano ad un gruppo statistico di mite importanza, tuttavia da una parte dimostrano all'evidenza quanto più sopra affermammo e, dall'altra, mettono a tutta prima in notevole imbarazzo chi volesse dare adeguate spiegazioni.

Infatti, se la temperatura, come, d'accordo, tutti i ricercatori asseriscono, è una condizione necessaria pel fenomeno malarico, noi dobbiamo vedere una certa corrispondenza fra la sua grafica e la grafica epidemica.

Invece questa corrispondenza parrebbe che manchi, non solo, ma parrebbe che si verifichi a certi punti il rovescio, fino ad avere in ottobre una morbosità superiore a quella del settembre. Per renderci però esatto conto di ciò che al riguardo succede, conviene riflettere:

1° *che cosa esprima la temperatura come fattore della malaria;*

2° *in quali rapporti demografici stia l'infezione.* Ed allora si comprende subito, che ogni deduzione resta marcatamente condizionata.

In fatto: 1° la temperatura agisce solo in tanto, in quanto, che, data una zanzara, che abbia succhiato sangue infetto, la mette in grado di maturare i suoi parassiti e consecutivamente d'infettare.

Tale maturazione di parassiti, deducendo da quanto ben si conosce pei *proteosomi*, richiederebbe, come dicemmo, circa una decade; un'altra decade almeno si richiede per l'incubazione del parassita nell'organismo dell'uomo; ne viene, pertanto, un completo spostamento delle corrispondenze grafiche. La grafica epidemica indica l'ordine di comparsa dei casi (i quali, di più, possono, pei facili difetti anamnestici, inesattamente venire a notizia del medico) mentre il fattore termico, che fu il primo impulso, ricorre almeno venti giorni prima: per ottenere dunque la corrispondenza delle due grafiche, occorrerebbe disporre la prima con un anticipo di almeno venti giorni sulla progressione della seconda. Ma neppure si può, con questo, asserire di avere apportato tutte le necessarie correzioni: poichè non sappiamo ancor bene, se la temperatura (di cui il KOCH esprime un optimum di 24°) debba agire lungo tutta la decade, per la maturazione dei parasiti nella zanzara; e, nella negativa, quali siano i giorni più critici. Inoltre, il calcolo di venti giorni di precedenza approssimativa presuppone, che la zanzara punga, non appena è in grado di infettare e che l' incubazione nell'uomo sia anche, e sempre, di dieci giorni. Invece può darsi, che la zanzara trovi a pungere molto più tardi e che il periodo incubatorio, ordinariamente di dieci giorni, sia, in determinate condizioni, più lungo o più corto. Queste incertezze scompariranno solo quando si saranno estese molto le prove e si abbia un *abbondante materiale di osservazioni precise.*

Certo è, per altro, che i fatti or ora esposti non stanno in armonia coi risultati delle osservazioni di GRASSI, BIGNAMI e BASTIANELLI, i quali trovano cronologicamente coincidere il massimo numero di anofeli infetti col massimo delle nuove infezioni malariche (Ann. d'igiene sperimentale, Vol. IX, nuova serie, pag. 266 e 267). Ad un *maximum* di anofeli infetti constatato agli ultimi di novembre, anzichè un *maximum* di nuove infezioni nello stesso novembre, avrebbe dovuto corrispondere un *maximum* di nuove infezioni, su per giù nella prima quindicina del dicembre, mese in cui i detti autori vedono invece il fenomeno malarico già mitigato.

2° Anche i fenomeni demografici hanno una profonda influenza al riguardo. In vero, ci sono dei periodi, in cui, per particolari esigenze campestri, i lavoratori immigrano a folle nelle regioni malariche; altri, in cui, pur essendoci i fattori necessari per il diffondersi della malaria, i campi sono deserti; è chiaro, che, sol per queste condizioni, non si possono sempre paragonare i dati della morbosità di un periodo con quelli d'un altro.

In un campo di battaglia le perdite d'un esercito non sono soltanto in rapporto all'intensità dei colpi nemici, ma anche alla proporzione numerica della sua compagine. Così, nel caso nostro, col variarsi del fattore *uomo*, possiamo veder variarsi anche gli altri due fattori: intensità numerica dei colpi e grandezza del bersaglio.

Tutti questi vari elementi, che per una esatta esposizione statistica sono indispensabili, non si poterono raccogliere, vuoi per la deficienza del personale, vuoi per necessità di servizio, ed altre circostanze. Sarebbe però utilissimo il dedicarsi a tale studio, da cui possono emergere importantissimi corollari pratici.

In tutti i modi, per le osservazioni già fatte sulla marcia epidemica, scaturisce fin d'ora una conclusione ben decisa ed è questa:

L'epidemia malarica sorge brusca, raggiungendo tutto d'un colpo proporzioni notevoli ad un determinato punto della stagione estiva (l'ultima settimana di giugno per l'anno corrente) e cessa invece gradatamente con uno strascico di minore importanza nella stagione fredda. È un incendio, che si sviluppa rapido, rapido ancora si mitiga e finisce a poco a poco. Si verificano, su per giù, adunque, le previsioni di Koch esposte nella prima parte, purchè si mantenga al termine *epidemia* il suo vero significato collettivo. Il grosso delle nuove infezioni è, infatti, compreso fra il fine di giugno e gli ultimi di ottobre. I pochi casi osservati in novembre e dicembre da una parte si spiegano colla infettività delle abitazioni, in cui rare zanzare sopravissero infette, o che ebbero campo di succhiare sangue infetto e poi trovarono temperatura sufficiente per la necessaria maturazione dei parasiti, dall'altra non possono dirsi effetto di una minore schiera esposta al pericolo, dappoichè i mesi di novembre e di dicembre rappresentano ancora un'epoca di grande affluenza, per parte dei lavoratori agricoli. Vorrei poi anche aggiungere, che non è detta l'ultima parola circa la durata dell'incubazione: noi abbiamo raccolto dati, da cui risulterebbe poter essa durare anche un mese.

L'intermittenza epidemica, salvo apprezzamenti che potessero venire da ulteriori osservazioni, sarebbe adunque all'incirca di sette mesi (dalla seconda quindicina di novembre in circa fin oltre alla metà di giugno con probabili leggieri spostamenti degli estremi, a seconda delle vicende climatiche: viene poi un breve periodo di pericolo relativo (2ª metà di giugno e 1ª metà di novembre) ed infine il periodo di vero pericolo, che è la stagione calda dal luglio all'ottobre. È poi quasi superflo osservare, che simili vedute non possono valere per ogni località malarica e per ogni tempo e che nelle diverse zone possono poi verificarsi condizioni modificatrici di grande importanza. L'aspetto schematico del fenomeno, però, non deve subire, per la stessa zona, modifiche sostanziali.

II. — La raccolta delle zanzare fu proseguita, in modo periodico, nelle principali case malariche di Grosseto; tutti gli esemplari venivano posti in alcool assoluto, quindi si passava all'enumerazione delle specie e dei generi.

Vedemmo, nella 1ª parte, l'aspetto, che, fino al 1º agosto, presentavano Grosseto ed i suoi dintorni, quanto alla fauna speciale delle zanzare: vedemmo, ovunque, un predominio di *culex*, un minimum di *anopheles* in città ed un maximum di *anopheles* in campagna.

Siffatto reperto continua a perdurare immutato, o con modificazioni inapprezzabili, per quanto si riferisce alle case cittadine.

Su 75 case malariche (nuove infezioni) ispezionate dal 15 agosto fino verso la metà di ottobre, solo in 5 fu dato riscontrare qualche esemplare di anofeli. In tutto, poi, furono 11 gli anofeli catturati.

I *culex*, sovratutto, si dimostrarono invece, ovunque, in enorme prevalenza. Un prospetto più dettagliato, anche pel comportamento numerico delle dette zanzare rispetto al tempo, è dato da questo quadro:

| | | Città | |
|---|---|---|---|
| | | Culex | Anopheles |
| Agosto | 14 | 29 | — |
| | 19 | 26 | — |
| | 25 | 13 | — |
| Settembre | 1 | — | — |
| | 2 | — | — |
| | 3 | 4 | — |
| | 4 | 10 | — |
| | 5 | 6 | — |
| | 6 | 6 | — |
| | 7 | 2 | — |
| | 8 | 2 | — |
| | 9 | 13 | — |
| | 10 | 7 | — |
| | 11 | 20 | 1 |
| | 12 | — | — |
| | 13 | 6 | 1 |
| | 14 | 34 | — |
| | 15 | — | — |
| | 16 | 10 | — |
| | 17 | — | — |
| | 18 | 49 | — |
| | 19 | 4 | — |
| | 20 | 10 | — |
| | 21 | 78 | 5 |
| | 22 | 8 | — |
| | 23 | 5 | — |
| | 24 | 51 | 1 |
| | 25 | — | — |
| | 26 | — | — |
| | 27 | 28 | 3 |
| | 28 | 20 | — |
| | 29 | — | — |
| | 30 | — | — |
| Ottobre | 1 | 27 | — |
| | 3 | 11 | — |
| | 21 | 4 | — |

Queste ricerche evidentemente non portano prove di assoluto sfavore alla teoria anofelica unitaria, pei facili dubbi, che subito si presentano, circa le svariate peripezie, a cui zanzare infette e persone infettabili possono, nella loro vita, andare incontro; ma, tanto meno, provano alcunchè a favore.

Gli *anopheles* si videro poi man mano diminuire in numero nella campagna circostante. Nei grossi capannoni della Chiocciolaia, del Deposito, della Cernaia ed adiacenze, in novembre, non si riuscì più a riscontrare un solo anofele, mentre nell'estate si raccoglievano a centinaia: anche nelle caserme della Chiocciolaia non si notò più la primiera affluenza di *anopheles*.

Riguardo alla ricerca dei parassiti malarici nel corpo delle stesse zanzare, i nostri lavori, già lo dicemmo, rimasero molto limitati pel tempo considerevole che richiedono e per l'importanza relativamente ristretta, che, passando nel campo pratico, dovevamo a tali indagini attribuire.

Verso la fine di settembre furono sezionate 67 zanzare, di cui 25 *culex* e 42 anofeli.

Due *culex pipiens* presentarono corpi falciformi caratteristici (sporozoiti) nelle ghiandole salivari; due anofeli avevano cisti pigmentate nelle pareti stomacali; un terzo anofele aveva corpi bruni (corpi di Ross), nelle pareti gastriche e sporozoiti nelle ghiandole salivali. Dette zanzare provenivano in parte dalle capanne della Chiocciolaia, in parte da quelle del Pin grosso. Le ricerche praticate su altri 17 anofeli presi ai primi del novembre, nella caserma Prile (Chiocciolaia) non approdarono ad alcun risultato positivo. Riguardo al significato dei reperti positivi presentati dalle sopraddette cinque zanzare, non si è autorizzati che ad affermazioni di probabilità: sappiamo dagli studi di Ross, e da quelli più definitivi di Koch, che i *culex pipiens* sono un buon ospite di mezzo, per l'infezione malarica degli uccelli; sicchè può darsi, che gli sporozoiti riscontrati nelle ghiandole salivari dei *culex pipiens* appartenessero al ciclo dell'infezione malarica aviaria: d'altra parte vi sono le ricerche di Grassi, il quale vuole, che gli anofeli siano l'unico ospite di mezzo, per la malaria umana, sicchè può darsi, che i corpi parasitari riscontrati nei tre anofeli appartenessero al ciclo della malaria umana. È evidente, che quando si studia in *condizioni naturali*, non si può, ai dati di fatto, assegnare che valori relativi, tanto più, che ci mancano, finora, i criterii per una rigorosa differenziazione, nelle zanzare, dei varii parassiti. Stando a quello che afferma Grassi, i parasiti dei *culex pipiens* non potrebbero appartenere alla malaria umana, per la quale il solo ospite « anofele » si comporta come un medium adatto di sviluppo, mentre le prove finora instituite per provocare lo sviluppo dei parasiti umani nei *culex* avrebbero avuto

risultati negativi. Ma io ritengo, che il pronunziarsi, al riguardo, è per ora, prematuro: mentre anche un solo risultato positivo, purchè ottenuto colle volute esigenze sperimentali, può essere sufficiente per affermare, non sono poi sufficienti, per negare, molti risultativi negativi: alle volte, variando anche un semplice dettaglio, si può, in una prova, giungere a diverse ed inaspettate conclusioni. Anche per gli anofeli (vedi esperienze di Grassi) non pochi si sottraggono alla regola di presentare lo sviluppo caratteristico parassitario malgrado le identiche condizioni di sangue succhiato, di temperatura, d'ambiente, ecc. Il perchè di queste e di molte altre eccezioni è tuttora da spiegarsi.

III. — Vedemmo, più sopra, che l'epidemia malarica espressa in *casuistica da nuova infezione*, già sul finire di agosto, si presenta in notevole decrescenza, fatto che si accentua sempre più, fino ad un minimum riscontrabile già nel novembre. Ben differente è il risultato statistico, se, invece di limitarsi ai soli casi di nuova infezione, si considerano indistintamente *tutti i casi, che si presentano al medico:* allora si giunge a conclusioni opposte; il minimum di malarici si presenterebbe nei mesi più caldi, ed il maximum in determinate epoche dell'autunno, ciò, che fece dire a taluni, essere l'autunno il periodo più pericoloso per le febbri. (Vedi i quadri statistici piú sopra esposti ed i diagrammi in fine della relazione). La ragione di questo rovescio è da cercarsi nel fatto, che un gran numero di malarici ricade anche ripetutamente nell'infezione, perchè non viene mai guarita in modo radicale: e il numero di queste recidive è tanto cospicuo, che vale, talora, a mutare in senso contrario tutto l'aspetto della marcia epidemica. Ne segue, che, se si riesce, con un'opportuna cura profilattica, a preservare dalle recidive, la casuistica complessiva malarica si riduce *anche per ciò solo* ad un basso contingente, ad un quarto od un quinto, forse anche a meno. Ma ben più grande è il vantaggio di una cura radicale delle recidive: e già ebbimo opportunità di ricordarlo più sopra. Siccome il parasita malarico, come quelli di altre malattie (sifilide, scarlattina, morbillo) risulta legato, stretto, alla vita dell'uomo, da cui la zanzara s'infetta, così distruggendo a rigore tutti i parasiti nell'uomo, ogni qualvolta esso ci si presenta malarico, si finirà, a poco a poco, per togliere alle zanzare il materiale, che le rende pericolose. E così, un compito, che, a tutta prima, parrebbe avere un semplice carattere *terapeutico*, ne assume anche uno *igienico* della massima importanza sociale. E bene affermava il Koch, essere tale compito per l'Italia, così ricco di promesse, che basterebbe da solo a tener occupata tutta l'attività dei nostri uffici sanitari.

*
* *

Le prime prove sulla cura radicale delle varie forme malariche vennero fatte sugli ammalati dell'ospedale fin dal mese di maggio. Dovettero però in parte arenarsi, per l'eccessiva difficoltà e talora impossibilità di proseguirle: esse avevano il difetto di far troppo assegnamento sulla buona volontà degli infermi. Questi ultimi parevano a tutta prima arrendevoli ed animatissimi dal desiderio di sottoporsi ad un trattamento razionale, che il guarisse *in toto*: parecchi, anche usciti dall'ospedale, tornavano, dietro le mie insistenze, a me, per una periodica chininizzazione, non senza un vivo stupore, nel vedere tanto interesse del medico per l'ammalato. Dopo alcun tempo, però, la massima parte si perdeva di vista e solo pochi intelligenti vollero giungere al termine della loro cura.

Tuttavia i tentativi fatti per tempo all'ospedale diedero mezzo ad un proficuo orientamento in proposito e nell'intraprendere, più tardi, ed in più vasta scala, l'azione sui malarici della città, che si potevano, per la loro dimora fissa, molto meglio sorvegliare, s'erano già raccolti preziosi criteri scientifici e pratici. Circa i dettagli del lavoro, intenderei riferire in una particolare pubblicazione, da farsi coll'ufficiale sanitario dott. PIZZETTI, poichè egli mi coadiuvò attivamente in questo studio, che, d'altra parte, si riferisce per lo più ad infermi della sua privata clientela. Basterà qui, ch'io riassuma il lavoro fatto e ne presenti le conclusioni esplicite.

(*Continua*).

---

## II.

ISTITUTO DI FISIOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
LABORATORIO BATTERIOLOGICO DELL'OSPEDALE DELLA PACE IN NAPOLI

# Rapporti tra la putrefazione intestinale e la sterilizzazione del latte
## nell'alimentazione artificiale dei bambini

per il dott. ANGELO VOLPE
Professore paregg. di Patologia e Clinica medica propedeutica nella R. Università di Napoli.

La possibilità che col mezzo dell'alimentazione artificiale si trasmetta, oltre alle infezioni specifiche, quali la tubercolosi, la difterite, il tifo, l'afta epizootica, ecc., anche la causa di gravi disturbi gastro enterici dei bambini, fece ben per tempo ricorrere alla sterilizzazione del latte. Per effetto di questa si riuscì

certo ad allontanare il pericolo delle infezioni specifiche, ma non si allontanò punto l'altro di introdurre nella flora intestinale ospiti nocivi, i quali, provocando alterazioni secondarie nei residui alimentari indigeriti, o addirittura turbando i processi digestivi, disponevano i bambini a gravi disturbi enterici, che finivano con l'atrofia o con la morte. Perocchè, se è dimostrato che con temperature uguali o di poco superiori a 100° C. quasi tutti i germi di malattie infettive possono essere annientati, ve ne ha un numero non per nulla inferiore, che resiste a simili temperature ed anche a temperature più elevate. Secondo gli studi di Auerbach e Flügge sappiamo che, dopo una sterilizzazione prolungata, era ancora possibile isolare dei bacilli della fermentazione butirrica.

E lo stesso è dimostrato da numerosi altri osservatori, specie per germi anaerobici, i quali giungono al latte sia per mezzo dell'aria, sia, e più facilmente, per il sudiciume delle mammelle e dei metodi di mungitura. Certo, la possibilità di una sterilizzazione completa del latte pare, dopo questi fatti, quasi del tutto esclusa; e non si comprende come a realizzare uno scopo così lontano siasi da numerosi igienisti e pediatri escogitata una serie infinita di metodi ed apparecchi destinati forse ad arricchire piuttosto i musei che ad entrare nella pratica.

In generale si sottopose il latte all'azione di temperature uguali o superiori a 100 C. e per varia durata; ma in tutto ciò non si tennero presenti le alterazioni chimiche, che il latte subiva per effetto di simili temperature. Per la azione del calore molti dei composti albuminoidi vengono coagulati in guisa da essere più difficilmente attaccati dai succhi gastroenterici.

Lo zucchero di latte viene in parte alterato, lo zolfo delle combinazioni organiche viene in parte messo in libertà, il grasso viene distratto dal suo stato di emulsione, ed in generale i caratteri organolettici del latte vengono, per effetto della prolungata azione del calore, alterati in guisa, che non solo il sapore ma persino la digeribilità del medesimo ne vengono a risentire. Onde è che non mancarono osservatori, i quali affermarono una diminuzione del potere nutritivo del latte sterilizzato, e ve ne furono persino di quelli, i quali ripetettero la causa di gravi malattie costituzionali dall'alimentazione con latte sterilizzato.

Alle esagerazioni quindi di coloro, i quali si proponevano di offrire al bambino lattante un'alimentazione perfettamente sterile, si opponevano le osservazioni acute di coloro, che nella sterilizzazione prolungata riscontravano la causa di perturbamenti profondi della costituzione chimica e del valore nutritivo del latte sterilizzato. Or se si pensa che il lattante è esposto in mille altre guise, non dico all'infezione, ma alla possibilità di arricchire la sua flora batterica, non è certo con i pochi batterii banali, che si riscontrano in un latte non completamente sterilizzato, che potrà essere danneggiata la sua salute, quando sieno esclusi quelli di infezioni specifiche.

Una razionale sterilizzazione del latte dovrebbe quindi limitarsi a distruggere questi ultimi, conservando però inalterata la composizione chimica del latte medesimo.

L'esperienza fatta in batteriologia della sterilizzazione frazionata per taluni

terreni di cultura, come il siero di sangue, mi fece pensare alla possibilità di ottenere una sterilizzazione quasi perfetta a mezzo di temperature inferiori a quella dell'ebollizione, purchè fossero fatte agire successivamente per un certo numero di giorni; e il risultato sarebbe stato un latte, la cui composizione chimica non aveva subìto quelle alterazioni che si hanno a temperature più alte.

A me parve utile studiare una simile sterilizzazione frazionata del latte, paragonabile con quella ordinaria a 100°, desumendo i risultati dall'effetto nutritivo per uno stesso bambino, che una volta fu nutrito con latte sterilizzato a 100°, un'altra volta con latte sterilizzato frazionatamente. L'effetto totale dell'alimentazione si misurò non solo in rapporto alla quantità di sostanza albuminoide digerita e consumata dall'organismo, ma anche in rapporto alla produzione di sostanze caratteristiche della putrefazione intestinale. Poichè, se del latte ingerito da un bambino una porzione soggiace a rapido assorbimento, un'altra viene assorbita dopo essere stata modificata dai succhi digerenti. Un'altra parte più o meno considerevole, a seconda che l'assorbimento fu buono o cattivo, rimane come residuo inutile nell'intestino per cadere preda degli ordinarii abitatori del medesimo, i quali per ulteriori processi di riduzione danno luogo ai prodotti di putrefazione, che in gran parte vengono eliminati con le feci, in parte non meno inferiore, dopo aver circolato nel sangue, vengono eliminati dalle urine. È merito del Baumann l'aver richiamata l'attenzione sopra gli acidi solfoconiugati, quale indice di processi di putrefazione che avvengono nell'intestino e che minacciano spesso l'economia vegetativa.

La relazione tra il solfo totale dell'urina, il quale può ritenersi come l'equivalente della molecola albuminoide ingerita, e il solfo degli eteri solfoconiugati, rappresenta quasi la relazione tra la parte d'alimento, che fu preda fisiologica dell'organismo, e la parte d'alimento, che per anormali condizioni dell'intestino o della qualità dell'alimento stesso cadde preda dei batterii intestinali. È noto infatti che nella scissione della molecola dell'albumina, lo zolfo, che è contenuto in essa, per effetto di ossidazioni si trasforma in acido solforico; sicchè dalla quantità dell'acido solforico, che compare negli escreti, si può in certa guisa risalire alla quantità di albumina ingerita. D'altra parte per azione dei batterii intestinali gli ultimi prodotti di decomposizione, che sotto forma di fenoli lasciano l'organismo, perdono quasi nel fegato la loro tossicità, perchè, combinandosi a' solfati, abbandonano l'organismo sotto forma, per es. di indossisolfato potassico. La determinazione dei solfati uniti ai fenoli stabilisce il grado della putrefazione intestinale, rendendoci conto delle ultime combinazioni, che scaturiscono dal radicale albuminoide, e l'aumento degli acidi solfoconiugati nell'urina è in ogni caso in rapporto ad un aumento della putrefazione intestinale.

Mi parve quindi che lo studio dell'effetto nutritivo mediante l'esame della secrezione dello zolfo totale e degli eteri solforici per via dell'urina, poteva dare lume sui danni e vantaggi di una alimentazione, in cui, dalla presenza o dalla assenza di batterii, dalla presenza o dalla mancanza di modificazioni chimiche, il valore nutritivo poteva essere variamente influenzato. Oltre l'effetto utile, a me parve, che si poteva in tal modo investigare anche l'effetto dannoso,

il quale in genere poteva sin da principio attribuirsi o a diminuita assimilabilità dell'alimento, o ad aumento dei processi di putrefazione intestinale, o all'uno ed all'altro insieme.

Nel presente lavoro adunque, tenuto conto della diversa alimentazione, si studiò la secrezione del solfo totale e degli acidi solfoconiugati sotto l'influenza di sterilizzazioni del latte nella maniera ordinaria o con temperature inferiori a 100° C.

Questi esperimenti furono eseguiti sopra bambini del riparto dell'ospedale della Pace, e colgo questa occasione per rendere sentite grazie al sopraintendente barone Amatucci, che mise a mia disposizione il reparto, ed al prof. Tedeschi, direttore del laboratorio batteriologico.

Il primo bambino di 4 anni, di costituzione organica sana, trovavasi ricoverato in ospedale convalescente di lieve operazione chirurgica ed era tenuto a letto. Quest'ultima circostanza favoriva specialmente la raccolta delle urine, le quali venivano ogni 24 ore esattamente misurate, prelevandosi poscia dalla quantità totale un campione per le opportune analisi. Il bambino era stato fino al momento dell'esperienza tenuto a regime latteo, la qual cosa a me parve favorisse le ricerche che intraprendeva.

Essendo stato il bambino sino allora nutrito con circa un litro e mezzo di latte al giorno, mantenni questa razione e il peso del ragazzo che controllai dal principio alla fine delle mie esperienze, dimostrò per la sua costanza, che il ricambio materiale del bambino era in equilibrio. Trattandosi di bambino docile ed intelligente, non si avverò mai, durante il periodo delle esperienze, la più piccola perdita di urina. È a tener conto pure, che una suora di carità gentilmente si prestò con grande pazienza a far rispettare la consegna datale. A completare questo studio avrebbesi potuto forse esaminare il ricambio dell'azoto; ma ciò a me parve superfluo, giacchè io voleva solo in seconda linea studiare le condizioni del bilancio nutritivo sotto l'influenza della modificata dieta lattea, ponendo speciale riguardo solo alla presenza degli eteri solforici ovvero degli acidi solfoconiugati.

La determinazione dell'acido solforico e di questi ultimi fu eseguita secondo il metodo del Salkowski: 100 cmc. di urina, previa aggiunta di 5 cmc. di acido cloridrico, furono portati all'ebollizione; vi si aggiunsero quindi da 5 a 6 cmc. di soluzione satura di cloruro di bario e si tenne il tutto in bagno-maria per la durata di 15 minuti; quindi si lasciò riposare sino all'indomani e si filtrò, e il precipitato fu raccolto su filtro a ceneri note, e previo incenerimento, si pesò.

Per gli acidi solfoconiugati si presero 50 cmc. di urina e mescolati a 50 cmc. di soluzione satura di cloruro di bario, si fecero bollire, quindi si filtrò; al filtrato si aggiunsero 5 cmc. di acido cloridrico e dopo l'ebollizione si raccolse il precipitato e si pesò come sopra.

In una prima serie di ricerche il bambino fu alimentato durante 8 giorni con 1500 cmc. di latte di vacca, che non veniva sottoposto a sterilizzazione alcuna, ma che direttamente raccolto dalla vacca veniva conservato in luogo fresco per essere somministrato in 5 razioni uguali nel corso della giornata (alle 8, 10,

14, 16, 20). La prima razione venne data il 3 aprile alle 8 antimeridiane e le urine si incominciarono a raccogliere alle 12 dello stesso giorno sino alle 12 del dì seguente. Meno per le più grossolane determinazioni che feci nel laboratorio dell'ospedale stesso, per le determinazioni chimiche presi posto nell'istituto di chimica fisiologica della R. Università grazie alla ospitalità concessami dai professori ALBINI e MALERBA, cui rendo vivissime grazie.

La tabella *A* ci dà conto della 1ª serie delle ricerche.

TABELLA *A*.

| Peso del corpo | Quantità d'urina in cmc. | Acido solforico totale | Acidi solfoconiugati | |
|---|---|---|---|---|
| 4 aprile kg. 15.500 | 1.100 | 2.084 | 0.11 | |
| 5 » » 15.450 | 900 | 1.972 | 0.07 | |
| 6 » » 15.450 | 1.150 | 2.005 | 0.076 | |
| 7 » » 15.500 | 1.100 | 2.032 | 0.088 | |
| 8 » » 15.550 | 725 | 2.02 | 0.126 | |
| 9 » » 15.400 | 850 | 1.85 | 0.082 | |
| 10 » » 15.450 | 1.100 | 2.025 | 0.154 | |
| 11 » » 15.500 | 925 | 2.027 | 0.132 | |
| | Media . . . . . | 2.002 | 0.105 | 19:1 |

Eguali esperienze si ripetettero sopra una bambina di 3 anni. Essa era ricoverata per rachitismo e giacea colà in attesa di operazione di piede varo-equino. La bambina era discretamente nutrita ed era stata sino allora anche alimentata quasi esclusivamente di latte. La tabella *B* ne riferisce i risultati degli esperimenti.

TABELLA *B*.

| Peso del corpo | Quantità d'urina in cmc. | Acido solforico totale | Acidi solfoconiugati | |
|---|---|---|---|---|
| 21 aprile kg. 11.300 | 1.200 | 2.053 | 0.12 | |
| 22 » » 11.200 | 1.150 | 1.784 | 0.095 | |
| 23 » » 11.250 | 850 | 2.005 | 0.107 | |
| 24 » » 11.300 | 740 | 2.062 | 0.112 | |
| 25 » » 11.300 | 1.000 | 1.657 | 0.09 | |
| 26 » » 11.250 | 950 | 2.042 | 0.105 | |
| 27 » » 11.200 | 1.200 | 1.75 | 0.082 | |
| 28 » » 11.250 | 1.100 | 2.02 | 0.112 | |
| | Media . . . . . | 1.93 | 0.102 | 18:1 |

Dalle precedenti tabelle si vede che il peso del corpo dei bambini restò inalterato od oscillò entro limiti ristretti; inoltre l'eliminazione tanto dell'acido solforico totale, quanto degli acidi solfoconiugati non andò soggetta a grandi variazioni. In media il bambino eliminò gr. 2.002 di acido solforico totale per

0.105 acidi solfoconiugati, e la bambina gr. 1.93 dei primi per gr. 0.102 dei secondi. Il rapporto degli acidi solfoconiugati all'acido solforico totale fu come di 19 : 1 nel bambino; 18 : 1 nella bambina, mentre in genere nell'adulto si ritiene che questo rapporto è di 12-15 : 1.

***

In una seconda serie di osservazioni che feci sui bambini delle esperienze precedenti, volli studiare l'eliminazione dell'acido solforico totale ed acidó solforico coniugato in rapporto con l'alimentazione con latte sterilizzato a 100° C.

A tale scopo fu raccolto e ben mescolato il latte di parecchie vacche nella quantità di 12 litri circa, che ripartiti in 8 matracci da un litro e mezzo l'uno furono per tre giorni sterilizzati nella stufa di Koch per un'ora al giorno alla temperatura di 100. Il latte a capo del 3° giorno presentava un leggiero imbrunimento, e la parte grassa galleggiava in sottile strato al di sopra della massa totale. Prima di somministrarlo al bambino veniva bene agitato, quindi con tutte le cautele necessarie se ne prelevava a mezzo di pipetta graduata sterile un quarto di cmc., di cui si facevano piastre in gelatina, e poscia si divideva nelle 5 razioni, che venivano somministrate alle ore 8, 11, 14, 16, 20 di ciascun giorno. L'esame batteriologico fu eseguito quotidianamente nel laboratorio dell'ospedale per assicurarmi della completa sterilizzazione del latte di ciascuno dei matracci, Da questo esame risultò che il latte s'era mantenuto sterile.

Il latte, oltre le alterazioni macroscopiche, di cui si è tenuto menzione, non presentava alterazioni di sapore ed odore che ne ostacolassero l'uso. I bambini almeno non mostravano alcuna ripugnanza e ne bevvero volentieri.

I metodi di ricerca furono già indicati e le seguenti tabelle dànno il risultato delle ricerche eseguite nei due bambini predetti.

Tabella *C* a 100°.

| | Peso del corpo | Quantità d'urina in cmc. | Acido solforico totale | Acidi solfoconiugati | |
|---|---|---|---|---|---|
| | — | — | — | — | |
| 8 maggio | kg. 15.600 | 1.200 | 1.750 | 0.060 | |
| 9 » | » 15.550 | 1.150 | 1.500 | 0.057 | |
| 10 » | » 15.550 | 1.300 | 1.820 | 0.070 | |
| 11 » | » 15.500 | 1.350 | 1.600 | 0.035 | |
| 12 » | » 15.450 | 980 | 1.720 | 0.052 | |
| 13 » | » 15.500 | 1.200 | 1.470 | 0.060 | |
| 14 » | » 15.450 | 850 | 1.570 | 0.045 | |
| | | Media . . . | 1.62 | 0.054 | 30 : 1 |

TABELLA *D*.

| | Peso del corpo | Quantità d'urina in cmc. | Acido solforico totale | Acidi solfoconiugati | |
|---|---|---|---|---|---|
| | — | | — | — | |
| 21 maggio | kg. 11.350 | 1.150 | 1.920 | 0.070 | |
| 22 » | » 11.350 | 890 | 1.620 | 0.068 | |
| 23 » | » 11.300 | 950 | 1.352 | 0.042 | |
| 24 » | » 11.300 | 1.200 | 1.080 | 0.037 | |
| 25 » | » 11.350 | 1.300 | 1.250 | 0.051 | |
| 26 » | » 11.300 | 1.040 | 1.120 | 0.034 | |
| | | Media . . . | 1.39 | 0.050 | 27 : 1 |

Da questa tabella si osserva, che i bambini alimentati con latte sterilizzato a 100° eliminarono, l'uno 1.62 di acido solforico totale per 0.054 di acido solfo coniugato; l'altro 1.39 per 0.050 di acido solfoconiugato, ossia la quantità di solfo eliminata, rispettivamente la quantità di albumina utilizzata, è inferiore che nella esperienza precedente. Se si pensa che il latte, se non apparteneva agli stessi animali, era pure della stessa stagione, il differente valore nutritivo è da mettersi sul conto di diversi fattori dalla composizione chimica originaria del latte medesimo. Il rapporto tra acidi solfoconiugati ed acido solforico totale è anche minore, sicchè deve ritenersi che i processi di putrefazione furono inferiori per entità a quelli della precedente esperienza. Delle oscillazioni del peso del corpo non è forse utile tener calcolo, data la facilità delle variazioni di queste.

***

In una 3ª serie di esperimenti volli vedere se, servendomi per il latte della sterilizzazione discontinua, la quale era ottenuta con temperatura non superiore ai 70 gradi, si potessero evitare, insieme alla presenza dei batterii, quelle alterazioni grossolane delle proprietà fisiche e quelle più sottili della composizione chimica del latte, le quali avvengono, allorchè il latte viene sottoposto per più tempo alla temperatura di 100° C. È ben vero, che per gli studi del FLÜGGE anche dopo una ebollizione prolungata per lo spazio di 1 a 5 ore possono riscontrarsi nel latte dei bacilli, le cui spore sono ancora suscettibili di riproduzione; ma la rarità del reperto e la considerazione che il maggior numero delle specie patogene non vive a temperature uguali o superiori a 70° C, e il fatto che queste temperature possono non influenzare le qualità chimiche dei componenti del latte, mi persuasero della convenienza di un simile esperimento, tanto più che in realtà nei laboratori si fa largo uso di una temperatura frazionata a 70° C. o circa.

Il *b. coli* e le specie affini, il cui studio non è ancora completato e a cui in parte si ascrive la produzione di molteplici morbi intestinali dei bambini, non sopporta questa temperatura, e il bacillo della tubercolosi non pare nemmeno dotato di maggiore resistenza. Solo forse dal punto di vista pratico una simile sterilizzazione potrebbe offrire delle difficoltà, perocchè è necessaria un'osservazione termometrica, che nel caso della sterilizzazione a 100° C. è sostituita dai caratteri,

macroscopicamente facili a rilevarsi, dell'ebollizione; ma anche da questo punto di vista a me pareva giustificato l'esperimento, trattandosi più della constatazione teorica dei fatti, che dell'applicazione pratica di misure igieniche. A tale scopo circa 12 litri di latte, presi direttamente dalle vacche che venivano condotte all'ospedale, furono divisi in 8 matracci di un litro e mezzo l'uno. Questi erano muniti di tappo di ovatta e cappuccio di gomma ed erano stati preventivamente sterilizzati a secco. Per 5 giorni consecutivi e per un'ora al giorno questi matracci furono sottoposti all'azione della temperatura a 70 gradi ottenuta in una stufa a secco e mantenuta a 70° C. mediante termo-regolatore. Scorsi i 5 giorni si procedette all'impiego del latte così sterilizzato per l'alimentazione del bambino. Ad eccezione dei cappucci di gomma, che andarono sciupati, il latte macroscopicamente ed al sapore non presentò alterazioni di sorta. All'esame batteriologico si potè, mediante cultura in gelatina, stabilire la presenza in un matraccio di uno stafilococco albo, ed in un altro matraccio di un diplococco a catene corte, che però, come il precedente, non era in grado di fondere la gelatina.

La tabella seguente dà ragione di questa serie di esperimenti.

TABELLA *E*.

| | | | Peso del corpo | Quantità d'urina in cmc. | Acido solfor. totale | Acido solfoconiugato | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | — | — | — | — | |
| 7 | giugno | kg. | 15.550 | 1.350 | 2.025 | 0.07 | |
| 8 | » | » | 15.550 | 1.200 | 1.95 | 0.082 | |
| 9 | » | » | 15.500 | 1.100 | 2.07 | 0.067 | |
| 10 | » | » | 15.500 | 700 | 2.035 | 0.063 | |
| 11 | » | » | 15.600 | 850 | 1.872 | 0.072 | |
| 12 | » | » | 15.550 | 1.060 | 1.762 | 0.088 | |
| 13 | » | » | 15.500 | 1.200 | 1.92 | 0.068 | |
| 14 | » | » | 15.500 | 1.150 | 2.053 | 0.075 | |
| | | | | Media . . . | 1.96 | 0.073 | 26:1 |

L'importanza d'una simile ricerca mi fece ritenere necessaria la ripetizione dell'esperimento in condizioni affatto uguali; ed a tale uopo io mi valsi di una bambina a 6 anni di costituzione organica sanissima e che era stata ricoverata all'ospedale un anno prima per bronchite.

TABELLA *F*.

| | | | Peso del corpo | Quantità d'urine in cmc. | Acido solfor. totale | Acido solfoconiugato | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | — | — | — | — | |
| 25 | giugno | kg. | 16.600 | 1.400 | 2.05 | 0.08 | |
| 26 | » | » | 16.600 | 1.470 | 2.005 | 0.074 | |
| 27 | » | » | 16.400 | 1.320 | 1.78 | 0.088 | |
| 28 | » | » | 15.900 | 1.270 | 1.95 | 0.067 | |
| 29 | » | » | 16.100 | 1.360 | 2.02 | 0.085 | |
| 30 | » | » | 16.200 | 1.280 | 1.956 | 0.074 | |
| 1° | luglio | » | 16.200 | 1.360 | 1.97 | 0.092 | |
| 2 | » | » | 16.200 | 1.350 | 1.78 | 0.085 | |
| | | | | Media . . . | 1.93 | 0.08 | 24:1 |

Dalla tabella *E* si rileva che in media il bambino eliminò gr. 1. 96 di acido solforico totale per gr. 0. 073 di acido solfoconiugato. Queste quantità dimostrano, che l'assimilazione dell'albumina fu migliore che col latte sterilizzato a 100° C., ma sempre inferiore all'alimentazione con latte non sterilizzato; e la putrefazione intestinale, mentre fu inferiore a quella successiva all'alimentazione con latte non sterilizzato, fu superiore che con l'uso di latte sterilizzato a 100° C. Il rapporto tra acido solforico totale ed acido solfoconiugato fu di circa 26 : 1; e nella esperienza con la bambina (tavola *F*) fu come di 24 : 1. Anche però nell'esperienza con la bambina la quantità di acido solforico totale fu inferiore a quella successiva ad alimentazione con latte non sterilizzato, poichè la cifra fu di gr. 1. 93 appena per giorno.

Un accurato esame dei risultati di queste esperienze ci porta alla conclusione, che per effetto della sterilizzazione le qualità del latte subiscono alterazioni tali che l'assimilabilità ne viene in parte compromessa: onde è che noi troviamo che all'alimentazione con latte non sottoposto ad alcun trattamento la quantità totale dello zolfo eliminato con l'urina è massima, ma è massimo del pari lo zolfo appartenente agli eteri, sicchè il contenuto batterico non pare in alcuna guisa impedito nella sua funzione; ma l'assimilazione in generale è anche essa più completa.

Con latte sterilizzato a 100° C., diminuiscono per vero i processi di putrefazione, giacchè la cifra degli eteri solforici è bassissima, ma in compenso la cifra totale dello zolfo è minore, il che vuol dire che non tutta la quantità di albumina introdotta col latte fu assimilata, e la riprova più evidente di questi risultati la si trovò nell'esperimento con latte sottoposto alla sterilizzazione frazionata a 70°, in cui già l'assimilazione si compie meglio, perchè la quantità totale dello zolfo è superiore che col latte sterilizzato a 100° C., ma la putrefazione intestinale è più ricca.

Senza quindi aver la pretesa di dedurre da queste ricerche dei consigli per la pratica della sterilizzazione nell'alimentazione lattea dei bambini, è tuttavia lecito il ritenere che per l'assimilabilità del latte la temperatura, a cui esso viene portato durante la sterilizzazione, non è indifferente, giacchè la digeribilità e rispettivamente l'assimilabilità ne vengono a soffrire, e quel che si guadagna da un canto per la diminuzione del numero dei batterii, si perde dall'altro nell'effetto totale dell'alimentazione, il cui contenuto viene solo in parte utilizzato, mentre il di più rimane nell'intestino; e questo residuo di sostanza indigerita nell'intestino può essere a sua volta sorgente di fenomeni di putrefazione non indifferenti. È quindi discutibile, se debbasi dar ragione agli igienisti, che pretendono ad ogni costo la sterilizzazione del latte, o pure se anche in questo campo agli eccessi della invadenza delle dottrine teoriche si debba contrapporre un eclettismo prudente, limitandosi nell'alimentazione artificiale dei bambini ad assicurarsi della *provenienza* del latte ed attenendosi per il rimanente alle condizioni naturali.

---

III.

ISTITUTO DI CLINICA DERMOSIFILOPATICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. R. CAMPANA

# L'idroa generalizzata nei suoi rapporti coll'eritema polimorfo

## OSSERVAZIONI CLINICHE, CRITICHE, ISTOLOGICHE

per il Dott. ANGELONI.

(*Continuazione e fine, vedi fascicolo 3*).

III. STORIA CLINICA. — Cipriani Angelo, di anni 8, da Roma, entra in Clinica il 19 gennaio 1898.

Il padre è morto, ma l'infermo non sa precisare di qual malattia. La madre, donna di servizio, sembra goda buona salute.

L'infermo non ricorda di aver avuto altre malattie prima dell'attuale; non sa dire quando questa sia incominciata, certo però non da pochi giorni; infatti così si può arguire dalle incerte risposte del bambino.

Non si riesce a raccogliere altre notizie anamnestiche.

Fu vaccinato.

*Stato attuale.* — La nutrizione dell'infermo è alquanto scarsa, lo sviluppo scheletrico deficiente, le masse muscolari piccole e flaccide, le mucose visibili di colorito normale, la cute pallida.

*Cute.* — Sulla superficie cutanea si presenta un'eruzione bollosa.

Le bolle si presentano a buccia sottile, trasparenti, alcune tese, lucide, con contenuto opalino, sieroso in gran parte, solo poche con contenuto purulento. Si hanno, per la forma, due tipi di bolle. In un tipo si nota una bolla centrale, non molto elevata, circondata da un alone rosso. Attorno all'alone notasi un'altra bolla, anulare alla prima, pochissimo sollevata. In alcuni punti notasi una duplice bolla centrale.

Perifericamente a queste bolle si nota un lieve arrossamento, che circoscrive tutta la bolla. La grandezza delle bolle di questo tipo è da quella di una grossa lente a quella di una moneta da cinque centesimi. La forma è tondeggiante, regolare.

Nell'altro tipo si ha una bolla unica, alquanto irregolare, molto estesa e molto sollevata, che raggiunge in alcuni punti, tanto in superficie che in altezza, la grandezza di una noce e più. La bolla è circondata da un piccolo alone rosso.

Alcune bolle, tanto dell'un tipo, quanto dell'altro, sono rotte e allora si nota un'erosione che interessa la sola epidermide. In alcuni tratti si notano delle croste, che, in parte cadute, lasciano allo scoperto una superficie erosa da epitelio.

In alcuni punti notansi anche delle macchie rosso-scure, della grandezza di una moneta da un centesimo, con una crosta piccolissima al centro. Le croste sono giallastre, o giallo-nerastre, sottili e risultano in gran parte di materiale corneo, misto ad essudato delle bolle disseccato.

*Topografia e varietà dell'eruzione. Capo.* — Nel cuoio capelluto l'eruzione manca completamente. Nel volto manca l'eruzione bollosa. La palpebra superiore di destra è ricoperta,

quasi in totalità, da una crosta secca, purulenta, scabra, le cui parti sottostanti saranno descritte nel diario clinico dei giorni consecutivi. Una crosta simile notasi anche sulla metà interna della palpebra inferiore sinistra. Una crosta irregolare, grande come una moneta da cinque centesimi, notasi in corrispondenza della regione posteriore del padiglione dell'orecchio sinistro. Sul mento notansi tre croste, della grandezza e della forma di una lente, scabre. Una crosta simile notasi sulla guancia sinistra.

*Collo.* — Nella regione posteriore non si nota alcuna eruzione. Nella regione anteriore notasi una crosta lunga sei o sette centimetri, larga neppure un centimetro, purulenta, scabra, in parte caduta, posta in senso orizzontale. Notansi anche tre croste gialle, di media grandezza, di forma irregolare.

*Dorso.* — Nella parte superiore mediana notasi un'eruzione epidermica, della grandezza di un centesimo.

*Natiche.* — Le natiche, specialmente quella di sinistra, sono coperte da abbondantissima eruzione del tipo a bolle concentriche. Si notano 14 bolle a sinistra, 13 a destra. Alcune hanno contenuto sieroso, altre purulento. Alcune sono rotte, e lasciano allo scoperto erosioni epidermiche. Qua e là notansi delle croste dall'aspetto prima descritto.

*Petto.* — Non si nota alcuna eruzione.

*Spalle.* — Nella spalla destra si hanno due croste, grandi come una lente, e una piccola bolla con scarso contenuto purulento. Nulla notasi nella spalla sinistra.

*Braccia.* — L'eruzione manca nel braccio destro; si ha un'eruzione della grandezza di una moneta da cinque centesimi nel sinistro.

*Gomiti.* — Sul gomito di destra notansi quattro bolle del tipo a bolla unica. Le bolle sono grandi e contengono un liquido sieroso. Sul gomito di sinistra notasi un arrossamento della grandezza della moneta da due centesimi.

*Avambraccio.* — Nell'avambraccio di destra sulla superficie estensoria, notasi una grossa bolla, del tipo a bolla unica. Una piccola bolla notasi anche nella superficie estensoria dell'avambraccio di sinistra.

*Mani.* — Notansi piccole e poche bolle sulla palma; una o due bolle sul dorso.

*Coscie.* — Nelle coscie l'eruzione si presenta specialmente del tipo a bolle concentriche. Si notano sei bolle nella coscia destra, e nove a sinistra.

*Ginocchia.* — Notasi nelle ginocchia di ambedue i lati eruzione prevalentemente del tipo a bolle concentriche. Si hanno undici bolle a destra, e nove a sinistra.

*Gambe.* — Si ha una non abbondante eruzione del tipo a bolle concentriche in entrambe le gambe, localizzata principalmente nelle regioni anteriori; si contano dieci bolle nella gamba destra, sette bolle nella sinistra.

*Piedi.* — Si ha scarsissima eruzione del tipo a bolle concentriche sul dorso, e precisamente a destra si notano tre bolle, e cinque a sinistra. L'eruzione manca nella regione plantare.

Le *glandole linfatiche* sono alterate in parecchie regioni, essendo cresciute di volume, dure, non dolenti. Nella regione laterale sinistra del collo si palpa qualche glandola ovale, della grandezza di una lente, piuttosto dura, indolente, facilmente spostabile sotto la pelle e sui tessuti circonvicini.

Nella regione laterale destra del collo, e nelle regioni sopra- e sotto-clavicolari, non palpasi alcuna glandola.

Si hanno glandole come un cece nella regione sottomascellare di ambo i lati. Glandole simili palpansi sotto le ascelle. Così se ne palpano anche agli inguini, dove sono grandi come un grosso cece, e un po' dolenti, secondo l'infermo, che piange anche a vedersi toccare le coperte del letto.

*Organi interni:* polmone, cuore, fegato normali.

*Milza:* limite anteriore: la linea ascellare anteriore; limite superiore in corrispondenza della linea ascellare media: la ottava costola; limite inferiore in corrispondenza della linea ascellare media: la undecima costola.

*Mucose visibili.* Nulla di notevole si ha nelle mucose visibili.

*Appendici cutanee:* normali.

*Ricambio molecolare*:

*Orine:* normali per quantità e qualità.

*Temperatura.* Si ha una elevazione febbrile di uno o due gradi verso sera. La mattina la temperatura ritorna normale.

*Funzioni della cute.* Nei punti ove non è l'eruzione le funzioni della cute sono normali.

*Funzioni degli organi interni.* L'infermo ha buon appetito; defecazione normale ogni mattina. La respirazione è normale.

*Sintomi subbiettivi.* L'infermo non avverte alcun dolore sull'eruzione, nè accenna ad altri disturbi subbiettivi, che quelli ricordati.

## MORFOLOGIA DELL'ERUZIONE CUTANEA PRESENTATA DA TRE MALATI.

Ecco un breve cenno della morfologia dell'eruzione dei tre malati, di cui qui sono state riportate le storie cliniche, per far notare i punti differenziali, che hanno fatto definire due di essi casi come eritema polimorfo semplice, od irideo, ed uno Hydroa.

1. Augusto De Giovanni, di anni 18, presenta un'eruzione varia di forma ed irregolarmente sparsa ed abbondante. Essa eruzione è formata da vescicole, flittene e piccole papule, alcune ricoperte da sottile crosta.

Le vescicole, di forma rotondeggiante, di grandezza e di colorito vario, fanno notare dei tratti a giri concentrici. Rotte, non si vuotan del tutto e lasciano uscirė un liquido sieroso denso, di colorito rossastro.

Le flittene (vescicole più estese) hanno la dimensione fino ad una moneta di un soldo e più, hanno colorito biancastro e bianco-rossastro e lasciano uscire un liquido brunastro. Sono sparse e riunite in gruppi irregolari. Tanto le vescicole che le flittene sono circondate da un alone rosso livido, che si perde insensibilmente nella cute circostante, fatta più grossa e più calda.

Le papule sono piccole, di consistenza dura, non circondate da alone, di forma rotonda ed irregolare. Il colorito di esse dispare, in parte, durante la pressione.

Oltre questa eruzione, che prende massima parte del corpo, se ne rinviene altra circoscritta al cuoio capelluto, data da poche croste aride, della grandezza di una lente e poco più, di colorito rosso-bruno.

2. Monti Adele, di anni 30, donna di casa, presenta un'eruzione maculo- papulo- flittenosa, ecc.; localizzata dapprima ai fianchi, si è estesa poi a tutto il corpo, non eccettuato il viso. Questa eruzione le si è manifestata, come altra volta, all'epoca della gravidanza, con intenso prurito. Le parti estensorie sono le più affette; è libera soltanto la cute, che ricopre le regioni delle articolazioni.

Fra le forme eruttive nominate, le macule sono le più estese, da comprendere talora un intero arto. Hanno un colorito tra il rosso e il rosso-fosco, che dispare durante la pressione. Le papule sono piccole, di colorito rosso e rosso-fosco, che dispare durante la pressione, di consistenza dura, ricoperte da una sottile squama opalescente non facilmente distaccabile. I loro limiti sono assai esatti e conservano in parte la loro individualità nel raggrupparsi. Le flittene, molto meno numerose delle papule, hanno diversa grandezza. La loro supercie è alquanto lucida e contengono una sierosità un po' torbida.

3. Cipriani Angelo, di anni 8, presenta un'eruzione bollosa. Le bolle, che hanno buccia

sottile, che sono trasparenti e che contengono alcune un liquido sieroso ed altre purulento, ci presentano, per la forma, due tipi di bolle.

In un tipo si nota una bolla centrale circondata da un alone rosso; attorno a quest'alone notasi un'altra bolla anulare alla prima. Perifericamente a queste bolle si nota un lieve arrossamento, che circoscrive tutta la bolla. La grandezza delle bolle di questo tipo è al massimo simile ad una moneta da cinque centesimi. La forma è tondeggiante. Nell'altro tipo si ha una bolla unica, alquanto irregolare, molto estesa e sollevata, che raggiunge in alcuni punti la grandezza di una noce. La bolla è circondata da un piccolo alone rosso. Alcune bolle, tanto dell'un tipo come dell'altro, sono rotte e allora si nota un'erosione, che interessa la sola epidermide. In alcuni tratti si notano delle croste giallastre o giallo-nerastre, in parte cadute, che lasciano allo scoperto una superficie erosa da epitelio. Le croste risultano in gran parte da materiale corneo, misto ad essudato delle bolle disseccato. Questa eruzione prende gran parte del corpo.

Come si vede, da questi tre tipi, chiaramente risultano tre morfologie differenti: due che si possono un po' ravvicinare; quella della 1ª e della 2ª storia: la terza no, perchè nella terza si parla soltanto di bolle, la cui buccia non manda quasi alcun setto nell'interno della cavità bolloide: nelle altre si parla di flittene; ma queste, insieme ad accenni papuloidi, che in qualche tratto sono rappresentati da un sollevamento parziale di strati epidermici, quasi si trattasse di una papula in cui si pronunzia qualche parziale sollevamento vescicolare.

## IV.

Premesse le predette notizie sulla diagnostica morfologica dei tre infermi, veniamo alla considerazione del processo Hydroa ed eritema polimorfo in sè.

***

L'eritema polimorfo forma un tipo clinico così caratteristico, nella maggioranza dei casi, da non poter essere compreso con veruna altra malattia.

Il carattere clinico di una eruzione non evanescente a leggero trattamento di compressione; di eruzione multiforme, nella quale non isfugge mai il fenomeno della presenza di un certo essudato, o nel derma o nell'epidermide; l'acuzie sua; il tipo ciclico di decorrere; il localizzarsi, di preferenza, sulla parte estensoria degli arti, il suo modo di accedere, quasi d'improvviso, fanno di questo morbo una forma caratteristica e conosciuta.

Però a questi estremi, così caratteristici, non è raccomandata, sovente, la forma morbosa.

Manca talora l'andamento clinico del morbo, il suo accedere d'improvviso; manca la localizzazione caratteristica. Prende tutti gli organi cutanei e gran parte delle mucose visibili senza eccezione di sede; di rado però è uniforme nelle proprie manifestazioni, cosicchè talora si manifesta con un accenno superficialissimo di macule eritematiche, talora invece di piastre emorragiche, che si estrinsecano, sulla superficie cutanea, pel loro colorito speciale, e si fanno riconoscere, nella spessezza del derma e dell'ipoderma, per un certo grado d'induramento e

di *immobilità* degli strati connettivali fra di loro. Non sempre adunque il tipo completo del morbo si conserva.

Ma come non si conservano alcune particolarità di distribuzione, se ne conservano però delle altre, quali sarebbero una certa distribuzione simmetrica del processo, una regolarità morfologica (come rotondeggiante o policiclica di ciascuna eruzione) che è assai caratteristica; la esistenza, quasi sempre, di un certo grado di poliformismo cromatico.

Intanto a qualunque delle forme, che si prende a studiare, risponde sempre l'istesso fenomeno anatomo-istologico variabile solo per grado e per le concorrenze di particolarità accidentali, che rendono il processo vario, e, nello stesso tempo, caratteristico.

L'erpete iride incomincia con un nodetto centrale, il quale si cambia presto in vescichetta, intorno la cui periferia si formano nuovi gruppi vescicolari, i quali o confluiscono formando una grossa bolla, ovvero il centro si dissecca, mentre nella periferia avvengono nuove recidive, per cui l'essudato deposto in diversi tempi assume anche diverse colorazioni.

Il contenuto delle vescichette più vecchie diviene purulento e colorito con sostanza ematica, quello delle meno antiche è siero-purulento e quello delle recenti solamente sieroso.

Avviene anche che in una tumultuosa recidiva l'eruzioni più antiche confluiscano in una sola vescicola comune. Nei casi intensi l'eruzione è accompagnata da febbre.

La forma di erpete iride di solito apparisce nella primavera e nell'autunno, parecchi individui ne vengono affetti ripetute volte e l'eruzione sparisce dopo un periodo di 8-15 giorni, spesso dura più settimane.

L'erpete iride può essere eccezionalmente anche cronico, il che si verifica sulla palma della mano e sulla pianta dei piedi. Il denso strato epidermoidale di queste regioni non permette che l'essudato s'inoltri tanto da formare delle vescichette che possano innalzarsi sul livello della cute; si vede piuttosto trasparire dalle parti profonde il menzionato cambiamento di colorazione. Alle volte le vescichette periferiche seguitano a sviluppare, mentre quelle centrali subiscono un processo d'involuzione, tantochè da ultimo si vede un circolo di vescichette, che circondano un centro o pigmentato o semplicemente coperto di squame od anche interamente pulito. Questa forma va considerata non come una particolare forma di erpete, ma come un erpete iride che si trasforma alla periferia.

Il fenomeno anatomico sul quale il signor professore Campana richiamò l'attenzione fin dal 1878 consiste in una infiltrazione flogistica nelle lacune plasmatiche del derma, ed, in taluni casi, negli spazi plasmatici dell'epidermide. In queste parti si trova una raccolta più o meno abbondante di leucociti. Essa infiltrazione segue, nel derma, la direzione delle lacune linfatiche, specialmente perivasali, e si distribuisce con regolarità, tanto nel derma papillare come nel reticolare: ed anche in alcuni tratti del tessuto sottocutaneo in vicinanza dei glomeruli sudoriferi. Vi sono pure, talvolta, dei corpuscoli rossi del sangue, ma son pochi, e non esistono che nelle forme in cui il tipo assume l'aspetto di emorra-

gico. Nel qual caso questi corpuscoli rossi sono misti a numerosi corpuscoli bianchi, che costituiscono la prevalenza del fenomeno dell'infiltrazione del tessuto.

Inoltre nell'epidermide si vede (più marcatamente quando vi sia accenno di formazione flittenoide, che quando questa non vi sia), qua e là, sparsa qualche cellula simile a leucociti, tra le appendici cigliate dell'epidermide del reticolo di Malpighi, compresse, stirate, deformate, per una lacuna linfatica allagata a fianco e soprappiena o di essudato o di liquido amorfo e da cellule bianche del sangue e da detrito di esse.

Tutto questo poi, accompagnato da deformazione perfino del protoplasma delle cellule epidermoidali, il quale ora è fatto granuloso e presenta qualche loculo, che cinge come mezzaluna, o come cerchio, il nucleo, il quale può non essere più visibile del tutto od essere ricalcato, schiacciato in un lato e sostituito da un po' di idrope nucleare o perinucleare.

Dove vi abbia vera flittena, colà è deformata la struttura epidermica, tanto nei margini della flittena medesima quanto nella buccia e nei residui epidermici del fondo della soluzione flittenoide.

Però entro la flittena si vedono scarsi leucociti, poche emazie, detriti amorfi (e che ricordano i protoplasmi cellulari, specialmente epiteliali), qualche piccolo coagulo di sostanza albuminoide, e qualche residuo necrotico di un brano epidermico.

In qualche piccolo tratto epidermico dei margini si vede conservata la struttura epiteliale del corpo mucoso e taluna cellula ha idrope nucleare e perinucleare.

Infine nei casi più gravi di eritema polimorfo può esservi necrosi più avanzata dell'epidermide e del derma, la quale nei soggetti a cute netta si può conservare a lungo aderente, come una massa coriacea, che si stacca quando già si è fatta una cicatrice sotto. Di rado questa escara si distacca prima, e dà luogo ad una soluzione di continuo che ripara assai presto, come una semplice ferita per contusione.

*Etiologia.* — Vi ha una serie d'infermità in cui questa dermatite può essere un sintomo. Reumatismo acuto, colera, morbillo, scarlattina, polmonite, tifo, vaiuolo, catarro acuto enterico, malaria ed altre condizioni non ben note nella loro natura e che si esplicano in alcune stagioni dell'anno (autunno e primavera). Inoltre vi sono degli avvelenamenti acuti e cronici per agenti chimici, che si vedono accompagnati da questo morbo: lo iodismo, il chinismo, il morfinismo, l'antipirismo, l'ergotismo, l'uso di sieri, per azione curativa ed immunizzante, iniettati per la circolazione linfatica od altrimenti. Una terza serie di cagioni o o momenti morbosi che si vedono accompagnare questa eruzione è rappresentata dalle neuropatie, o siano di origine centrale, come in taluni infermi con paralisi progressiva, o di origine periferica, come in talune isteriche ed isteropatiche, nello stesso tempo.

Qualunque sia lo stato morboso, che accompagna questa malattia, certo si vede questo; che d'ordinario l'infermo preso da eritema polimorfo, è di quelli

nei quali o il sistema vasale capillare è debole e malato o di quelli nei quali è lesa la nutrizione generale, specialmente dei regolatori della nutrizione, qual'è il sistema nervoso. Ed in questi stati, od intervenga nel sangue un veleno (iodismo, alcoolismo, morfinismo, ecc.), od intervenga un principio infettivo (reumatismo, sepsi), od un disturbo gastroenterico, che modifica il chimismo digestivo (catarro gastro-enterico), queste nuove cagioni modificano di nuovo la nutrizione vasale cutanea e gli organi che la regolano, dando luogo a flogosi infiltrative cutanee passeggiere. Inoltre si è trovato in due casi di eritema flittenoide uno schizomiceto nelle flittene chiuse, ampiamente descritto dal dott. Carruccio. Il sig. prof. Campana dice parergli che questa sostanza irritante che porta con sè uno schizomiceto piogeno, sia da paragonarsi alla parte lesiva degli alcool, dei veleni minerali, dei veleni prodottisi per decomposizione dei cibi, dei secreti nello stomaco e nell'intestino di individui che vanno incontro, per queste altre ragioni, all'eritema polimorfo.

La moderna parassitologia afferma poi che non sempre il veleno, che porta con sè il parassita, si è quello che più nuoce, ma quello che si genera per fenomeni di putrefazione, di fermentazione, di dialisi in un dato tessuto. Cosicchè un agente chimico sarebbe quello che giuoca, in ultima analisi, la sua parte nella produzione dell'eritema polimorfo, qualunque ne sia la prima causa: dalla sifilide al reumatismo, dai veleni minerali ai veleni estratti da schizomiceti.

La casuistica va aggiungendo nuove osservazioni sulle alterazioni del sistema nervoso periferico in questo morbo; infatti vi sono molte descrizioni cliniche, che comprovano la esistenza di alterazioni del sistema nervoso coll'eritema polimorfo; d'altro canto le osservazioni istologiche pubblicate dal dott. Costanzo Rocca (*Le alterazioni dei nervi periferici in un caso di eritema polimorfo flittenoide.* Archivio delle scienze mediche, 1896) avvalorano questo fatto, della possibile coesistenza di forme infiammatorie acute emorragiche nella cute malata e nei nervi che ad essa vanno.

E l'hydroa in che differisce da queste due forme? Pel costante fenomeno della manifestazione vescicolare prevalente, primitiva, quasi esclusiva, certo non accompagnata da eritemi. Ma il meccanismo morfologico del morbo, la sua istologia differiscono da quello dell'eritema iride.

## ESAME ISTOLOGICO. HYDROA.

Ecco le alterazioni trovate in un brandellino di flittena iniziale, asportata ed indurita col solito mezzo degli alcool sempre men ricchi di acqua.

Le sezioni, piccolissime, facevano vedere tutti gli strati epidermici; ma alterati nel modo che segue; così pure alterato il poco derma compresovi.

Nell'epidermide un distacco tra gran parte degli strati superiori di essa e la serie cellulare cilindroide, con qualche cellula degli strati soprastanti.

Oltre poi di alterazioni dei singoli elementi normali dermo-epidermici; qua e là sparse, tanto nella epidermide, come nel derma, delle cellule simili a leucociti, ma alterate nella forma e granulose.

Esse sono sparse con lieve prevalenza vicino ai vasi nel derma, con lieve prevalenza in quel distacco epiteliale nella epidermide.

Osservate tutte le parti delle sezioni con più forte ingrandimento, i preparati colorati con ematossilina, trattamento con acido cloridrico ed alcool (1:100) seconda colorazione eosinica, si è trovato quanto segue:

Superficie cornea: in qualche piccolo tratto distaccata dagli strati sottoposti; ma senza alcuna particolarità morfologica dei singoli elementi corneificati.

Strato lucido poco evidente con veruna alterazione.

Strato granuloso nelle proporzioni ordinarie e con qualche elemento presentante nel protoplasma delle piccole lacune, o vacuoli.

Nello strato *mucoso* molte cellule cigliate con vacuoli il cui contenuto non è sempre possibile constatare: esso talora è fatto da un liquido limpido, talora da qualche granulo amorfo, talora da qualche eritrocito deformato, con emoglobina effusa tutt'all'intorno. Qua e là si vede questo tono di tinta emoglobinica sopra molte cellule, in mezzo a cui, negli spazi intercigliari, qualche eritrocito, e, più, parecchi leucociti granulosi, facilmente tingibili, con nucleo fragmentato non in mitosi.

È stato riconosciuto che molti dei corpuscoli scolorati erano emazie con la colorazione eosinifera, e con colorazione fuscinica.

Nel derma confinante gli stessi leucociti e gli stessi scarsi eritrociti qua e là sparsi. Attorno a questi eritrociti un tenue offuscamento giallastro emoglobinico; così pure nello strato cilindroide epidermico sovrastante.

* * *

Ecco poche considerazioni sull'esame istologico.

Nella descrizione istologica fatta, risulta evidente tanto per la moltiplicazione nucleare nell'epidermide, come per la presenza di leucociti nelle lacune plasmatiche epidermiche, che questa epidermide non sia al tutto passiva al processo di flogosi superficiale che individualizza la forma anatomo-patologica di questo morbo. Ciò che è in relazione della morfologia clinica, nella quale si vede pronunziato il fenomeno della flittena, quasi fosse il fenomeno primitivo e principale del processo. Inoltre, se quivi i fenomeni epidermici sono relativamente molto accentuati a fronte dei dermici, i dermici sono quelli dell'eritema polimorfo; in vero, nell'eritema polimorfo ordinario, lo strato corneo e lucido sono normali; lo strato mucoso presenta deformazione di parecchie cellule, idrope di parecchi nuclei, allontanamento tra di loro di parecchie cellule con sierosità interposte; ma non piccoli focolai di cellule leucocitiche come nella descrizione fatta da noi e non la presenza delle flittene macroscopiche. Inoltre, nella nostra descrizione, nel derma, il fenomeno della infiltrazione, od una rara e sparsa presenza di leucociti; nell'eritema polimorfo va dall'infiltrazione più densa alla formazione di raccolte dell'apparenza quasi di ascessi, con presenza e vario grado d'infiltrazione eritrocitica.

***

Ancora alcune altre considerazioni:

L'erpete flittenoide esordisce con piccole chiazze rosse, raggruppate in piccole isole. Dalle chiazze si sollevano, in seguito, vescicole dure, della grandezza di un granello di miglio, o di una lenticchia. Ogni vescicola ha un'alone proprio, rosso; il quale ben presto si fonde con gli aloni delle vescicole vicine e forma un fondo uniforme, a guisa di placca rossa.

In ciascuna di queste placche campeggiano soventi 5, 10, 20, 30 vescicole rotonde, dure e trasparenti dapprima; bianche o giallastre nel giorno che segue la loro comparsa. Queste vescichette si avvizziscono presto e al terzo giorno sono rimpiazzate da croste brune, o giallastre.

Al settimo o ottavo giorno cadono le croste e rimangano macchie rosse, che spariscono lentamente, e qualche volta escoriazioni leggiere e un po' dolorose.

L'hydroa ha inizio dal sorgere sulla cute, alla semplice ispezione, di bolle tese, liscie, trasparenti, a buccia sottile, di grandezza varia da un pisello ad un uovo di piccione. La bolla si circonda in prosieguo di un alone roseo, ben distinto e a sè, che non si fonde con l'alone delle bolle vicine. Talvolta però questo alone, circondante la bolla, vien circoscritto da una seconda vescica circolare, in forma di ciambella, che ha gli stessi caratteri della vescicola centrale.

In questa eruzione si hanno adunque due tipi di bolle; uno a bolla semplice, circondata di alone, ed un altro a bolla centrale, con vescicola anulare ed alone intermedio. Ciascuna bolla rimane isolata per tutto il suo corso ed è raro vedere due vescicole contenute in un solo alone.

Dopo qualche giorno la buccia avvizzisce, o si rompe ed il liquido contenuto o rimane sieroso e trasparente o diventa bianco e lattiginoso. In seguito si sostituisce alla bolla, o una squama cornea, o una crosta rosso-biancastra. Caduta la squama o la crosta, rimane la nuova epidermide, che a poco a poco perde il suo colore rosso.

Da quanto abbiamo espresso, si può avvertire gran differenza fra l'uno e l'altro tipo di eruzione; l'herpes esordisce con l'apparire di chiazze rosse, in mezzo alle quali nascono le bollicine; mentre nell'hydroa la bolla sorge ad un tratto sulla cute, senza aver prima questa mostrato alcuna alterazione e si circonda poi di un alone.

Nell'herpes phlictenoides si ha la disposizione a gruppi delle vescicole, mentre nell'hydroa ogni bolla rimane isolata. Nel primo processo poi non si osserva la forma tanto caratteristica del secondo, quella cioè di una vescicola anulare e secondaria ad una bolla con l'interposizione di un alone. L'erpete attacca qualunque parte del corpo e si mostra raggruppato a chiazze, o esteso in strie; mentre nell'hydroa le eruzioni sono isolate ed amano più gli arti, che il petto e l'addome. Nel secondo processo poi le bolle sono molto più grandi che nel primo.

Quantunque i fenomeni generali siano presso a poco uguali tanto nell'una che nell'altra eruzione, pure possiamo constatare che nell'erpete spariscono quasi del

tutto, all'erompere dell'eruzione, e permangono solo nei casi gravi, mentre la febbre è fedele compagna dell'hydroa, dove, verso sera, si osserva una temperatura di 38°, 38° 5 e 39°, con rimissione al mattino.

L'erpete flittenoide, quantunque si riscontri talvolta in individui sani, senza esser prodotto da causa apprezzabile, è abitualmente un'affezione sintomatica, che si osserva nell'artrite, nelle manifestazioni reumatiche, infettive da influenza: l'hydroa sembra, invece un'affezione idiopatica.

***

L'ammissione di questa forma distinta, dal lato morfologico, sebbene non giustificata da ragioni etiologiche, ed istologiche, è utile per facilitare la diagnosi tra pemfigo ed eritema polimorfo; che non sarebbe possibile, ove si ammettesse che, in tutti i casi di eritema irideo, vi dovesse essere qualche altra manifestazione dell'eritema polimorfo. Ciò che farebbe cadere a diagnosticare come molto grave, cioè come pemfigo, una malattia molto benigna, come l'hydroa. Nell'hydroa sono i fenomeni di alterazione epidermica che prevalgono; tanto gli elementi poligonali cigliati, come gli spazii intercigliari, concorrono colla formazione delle bolle e flittene, che rappresentano l'ultima manifestazione; la sola evidente conseguenza di quella irritazione che è stata portata, prima nella circolazione, poi negli organi di eliminazione, dagli agenti patogeni di alcune malattie e dai prodotti di esse; e sulla cute arrivati presso strati di protezione, come lo strato corneo, il lucido, devono soffermarsi negli strati epidermici sottostanti e, quivi, destare processi di necrosi elementare, di idrope, di moltiplicazione cariocinetica; cui segue la caduta dallo strato corneo, la fuoriuscita del prodotto infettivo, o dei derivati di esso; in ultimo, la ripristinazione ad integrūm dell'organo.

## CONCLUSIONE.

Dalle premesse storie cliniche, dalle considerazioni fatte su di esse, dal ragionamento etiologico non risultando differenze tra l'eritema iride e l'hydroa, vuol dire che questa distinzione è giustificata, dalla morfologia, a scopo clinico, non da altro.

***

Però la varietà distinta e completa dell'hydroa, senza fenomeni intermedi di eritema polimorfo, esiste, e, per lo scopo clinico, è bene distinguerla ed ammetterla, per non far venire alla facile conclusione che, in questi casi, si tratti di pemfigo acuto: forma possibile, ma rara e giustificata solo da un rigoroso esame morfologico della eruzione simile al pemfigo, dalla ripetibilità del processo ed in relazione a cagioni e stati dell'organismo che si riscontrano nella categoria dei pemfigo non foliacei.

Roma, luglio 1898.



Tip. Nazionale di G. Bertero. L. Trimani, *segr. resp.*

(48)

Anno VII. Roma, 1° maggio 1900 Vol. VII-M. (fasc. 5).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.



I.

CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal Prof. L. CONCETTI

## Nuovo metodo di cura colle iniezioni endovenose di iodio metallico

### MEMORIA I

RICERCHE SPERIMENTALI NEGLI ANIMALI E NEL LABORATORIO

per il dott. L. M. SPOLVERINI
Assistente nella Clinica pediatrica ed aiuto negli Ospedali

Tutti, compreso anche il mondo non scientifico, plaudirono prima all'arditissima idea eppoi ai meravigliosi risultati ottenuti dal geniale clinico di Roma, G. BACCELLI, coll'introduzione nelle vene dei rimedi eroici. Di medicinali fino ad ora sono stati adoperati per questa via i sali di chinina, i preparati di ferro ed il sublimato, e quest'ultimo con una larga applicazione, oltre che in svariate malattie, in particolar modo nelle infezioni sifilitiche maligne e con interessamento del sistema nervoso. D'altra parte è noto che nelle forme terziarie della sifilide, le più pericolose, meglio che il sublimato giova lo iodio coi suoi preparati, per cui la necessità evidente di somministrarlo in tali casi prontamente ed abbondantemente. Ma alle volte avviene che il malato si presenti a noi con fenomeni addirittura allarmanti, in tale stato insomma da prevedersi che una cura iodica per quanto intensa ed accelerata difficilmente giungerà in tempo a salvarlo o per lo meno ad arrestare guasti gravissimi. In tali circostanze certo sarebbe desiderabile di possedere un mezzo tanto rapido di somministrazione dello iodio da

potere ottenere gli effetti quasi direi istantanei, come ci è dato vedere spesse volte quando propiniamo gli altri rimedi per la via delle vene.

Oltre a ciò conviene riflettere come lo iodio oltre che nella sifilide è anche per consenso di tutti un rimedio sovrano contro le svariate manifestazioni tubercolari. E specialmente ai pediatri accade assai spesso di dovere curare bambini e ragazzi affetti di tubercolosi per lo più glandolare, sierosa od ossea, avanti alle quali manifestazioni la maggior parte delle volte si è costretti a rimanere presso che inerti, aspettando la fine di questi piccoli infermi dopo lunga e penosa malattia o quella più rapida, ma per altro più dolorosa, di una meningite tubercolare.

In tali circostanze non è dato certo servirci dei molteplici composti iodici, giacchè accade che, non ostante lo iodio sia stato sanzionato da lunga esperienza come farmaco eroico, spesso fallisce allo scopo, sottraendo in tal modo la sua azione benefica. Occorreva quindi di trovare il mezzo di rendere lo iodio più stabile e più energico nell'organismo, e di riuscire ad introdurlo per via diversa da quella della bocca, giacchè si era visto che in questi casi gli ioduri non giovano affatto nemmeno per iniezione, mentre riesce assai utile lo iodio metallico. Ed ecco appunto che il mio maestro il prof. Durante propose ed attuò le iniezioni sottocutanee iodo iodurate fino dal 1874.

Da quell'epoca in poi l'esperienza clinica coi suoi brillanti successi ha dimostrato che noi nel metodo di Durante abbiamo un ottimo mezzo ricostituente generale, efficacissimo a combattere la tubercolosi chirurgica, in specie del sistema linfatico. L'unico inconveniente che presenta tale metodo è quello di potere inoculare ogni volta solo piccolissima quantità di iodio metallico (il vero principio attivo); ed inoltre il dolore che soffre il paziente in seguito a tali iniezioni, anche adoperando la formula più debole, è assai forte, tanto che spesso i malati si rifiutano di continuare la cura. Ora nella pratica pediatrica si sa che l'elemento dolore rappresenta un inconveniente, che va per quanto è possibile eliminato, se si vuole riuscire allo scopo di curare i piccoli infermi; per cui nella terapia delle affezioni tubercolari dei bambini (pei quali la chirurgia poco può fare, e molto si deve attendere dalla medicina) il metodo delle iniezioni sottocutanee iodo iodurate, mentre sarebbe necessario applicarlo più che negli adulti, è poco pratico, e assai spesso si è costretti a rinunciarvi. Donde la evidente necessità di trovare un'altra via di somministrazione dello iodio metallico nell'organismo umano. Al quale studio spinge anche, oltre quello detto da principio a proposito delle sifilidi ad andamento rapido e maligno, la considerazione che, più frequentemente di quello che non si creda, individui, con lesioni o disturbi sifilitici in qualsiasi parte del corpo posti, non risentano giovamento di sorta anche da una cura antisifilitica mista (mercuriale e iodica) protratta per mesi e mesi e condotta vigorosamente. Che anzi molte volte il paziente sottoposto ad una tale cura finisce coll'avere magari fenomeni di avvelenamento, in particolar modo pel soverchio mercurio introdotto (tanto da dover subito sospendere la cura), senza per altro averne ricavato giovamento apprezzabile.

Se poi usciamo fuori dal campo della sifilide, ci troviamo innanzi un numero

immenso di malattie, che oggigiorno si curano coi preparati iodici e nella maggior parte dei casi con grande vantaggio. Ed ora quanto spesso non accade che noi, pure essendo convinti della necessità degli ioduri in genere per guarire il malato, non possiamo però somministrarli perchè il paziente o non li tollera, o è affetto contemporaneamente da qualche malattia gastro intestinale, o gli producono bruciore allo stomaco ed inappetenza, o gli provocano fenomeni di enterite, ovvero fenomeni di iodismo, talora tanto intensi e fastidiosi da dovere interrompere la cura nel momento più opportuno? E ciò sopratutto per effetto del loro principio attivo, lo iodio, che riesce un vero caustico delle mucose quando venga a contatto di queste o allo stato libero o in soluzione troppo concentrata.

Infine basta ricordare come numerose volte il medico si trovi completamente disarmato avanti a certe malattie, quali ad esempio, il reumatismo articolare sub-acuto e cronico, con gli svariati dolori artritici, i quali spesso si mostrano ribelli all'unica cura razionale, cioè lo ioduro di potassio. Nè si può sempre in simili circostanze ricorrere alle iniezioni sottocutanee di ioduro di potassio, giacchè, oltre che il più delle volte non apportano alcun giovamento, sono invece dolorose eppoi con difficoltà si assorbono ed inoltre spesso suppurano.

Pertanto io riflettendo alle poche osservazioni sopra notate a proposito della cura iodica pensai ad una nuova via di introduzione del metalloide, la quale unisse in sè il doppio vantaggio di ovviare agli inconvenienti ricordati e di riuscire nello stesso tempo la più pronta ed efficace di quelle fino ad ora conosciute nella terapia. Decisi quindi di tentare la via delle vene, prendendo per punto di partenza quasi la stessa formola di Durante per le iniezioni sottocutanee iodo-iodurate.

D'altro canto se tale formola mi poteva essere utile per quasi tutte le malattie in cui al presente si adopera lo iodio, pur tuttavia per una in particolar modo importante, l'infezione sifilitica, assai spesso non sarebbe stata proficua se non vi fosse accoppiato il mercurio.

Da ciò l'idea d'iniettare in simili casi la stessa soluzione iodo iodurata, a cui però si fosse aggiunto anche del protoioduro di mercurio. Certo che la cosa a prima vista mi parve un po' troppo ardita, tenuto conto dell'enorme azione non solo irritante dello iodio metallico, ma addirittura cautica (e basta per convincersene fare la prova sulla pelle) e quindi il grave dubbio della possibilità di un coagulo istantaneo nel punto di inoculazione, ovvero di probabili emboli durante e dopo l'atto operativo per coagulazione del sangue, venuto a contatto della soluzione iodo-iodurata.

Per eliminare almeno questo supposto inconveniente, che avrebbe potuto mettere in pericolo la vita del malato, stabilii di fare prima apposite ricerche sugli animali.

La letteratura medica a tale riguardo si può dire che è negativa. Nessuno aveva mai pensato ad un simile metodo di cura, e perciò non esistono precedenti esperienze istituite a questo fine; solo ultimamente mi è riuscito di trovare che Bohem studiando sugli animali l'azione dello iodio, come elemento di materia medica, potè vedere che i cani sopportano senza notevoli disturbi le iniezioni

endovenose di iodio metallico sciolto nell'acqua in presenza di ioduro di potassio.

Le esperienze da me fatte allo scopo sopra detto si riferiscono a due specie di animali; cane e coniglio. Ho eseguito due serie di ricerche partendo dalle seguenti soluzioni:

α). Iodio metallico gr, 1.50; ioduro di potassio gr. 6; acqua distillata e sterilizzata gr. 100.

β). Iodio metallico gr. 1, ioduro di potassio gr. 5; protoioduro di mercurio centig. 20; acqua distillata e sterilizzata gr. 100.

La tecnica assai semplice da me adoperata consisteva α) pei cani nel mettere allo scoperto mediante un'incisione cutanea ai lati del collo la vena giugulare esterna entro cui con una comune siringa da 5 c. c. iniettavo la soluzione su cui volevo sperimentare, indi con punti di sutura cucivo la piccola ferita sopra cui ponevo del collodion elastico; β) pei conigli nell'inoculare direttamente mediante una siringa di Pravatz nelle vene delle orecchie una data quantità di una delle due soluzioni iodiche.

Non occorre dire come gli animali venissero pesati prima dell'operazione e dopo a varie riprese, e come continuamente venissero invigilati per vedere se per avventura sopravvenisse qualche fenomeno importante.

I Serie (soluzione α).

*Cane n. 1* di pelo bianco e del peso di kg. 4.800.

Si iniettano colla stessa rapidità, con cui si suole fare una iniezione sottocutanea, nella vena giugulare esterna 5 cc. della soluzione iodo iodurata: durante l'introduzione dei primi 3 cc. tutto procede bene, poi il cane si dibatte violentemente per alcuni secondi; calmatosi alquanto, si introduce nello stesso modo il rimanente, ma però si avverte una notevole resistenza. Appena compiuta l'operazione il cane si ferma all'improvviso, fa due o tre respiri e muore. Procedutosi subito alla necroscopia si constata che la vena è straordinariamente turgida e rigonfia, tanto che il sangue fuoriesce a getto; non si rinviene alcuna alterazione nella parete vasale nel tratto che dal punto di inoculazione va fino all'orecchietta destra, nè alcun coagulo sanguigno. Il cuore è anche esso aumentato di volume ed in completa diastole: alla sua sezione esce dall'orecchietta destra sangue del tutto disciolto, lo stesso nei due ventricoli, che pel resto sono normali. Da ciò risultava chiaro che la causa della morte istantanea era dovuta solo alla azione meccanica, cioè per l'introduzione troppo rapida e troppo abbondante di 5 cc. di liquido, tenuto conto della grandezza del cane, nello istesso modo che sarebbe morto se si fossero iniettati, invece che di iodio, 5 cc. di soluzione fisiologica, seguendo lo stesso procedimento.

*Cane n. 2* di pelo nero e del peso di kg. 5.200.

Nella vena giugulare esterna destra si inoculano 5 cc. della soluzione iodo-iodurata, avendo la precauzione di spingervela dentro pianissimo: difatti questa volta non si nota alcun disturbo nè mediato, nè immediato. Con punti di sutura si ravvicinano i lembi della ferita. Il cane visitato puntualmente nei giorni seguenti ha continuato a stare sempre bene, tanto che dopo 8 giorni si tenta di ripetere una seconda iniezione nella stessa vena. Ma questa si trova imbrigliata da un tessuto cicatriceo che addirittura la strozza (la ferita ha suppurato) e da

cui non si riesce che parzialmente ad isolarla. Sembra che il sangue in essa vi scorra solo in piccolissima quantità; le pareti dal punto dell'inoculazione in sotto sono alquanto ispessite: e pertanto si rinuncia ad una seconda iniezione e si cuce la ferita, che in seguito cicatrizza bene. Dopo 50 giorni si mette a nudo di nuovo la vena, la quale questa volta, almeno macroscopicamente, si trova normale (solo leggermente imbrigliata da tessuto cicatriceo), è turgida ed in essa il sangue vi circola benissimo come prima dell'iniezione, ad occhio nudo non vi si scorge più alcuna alterazione apprezzabile. Collo stesso procedimento si inoculano nella vena giugulare esterna sinistra 10 cc. della soluzione iodo-iodurata senza provocare alcun incidente. Anche nei giorni seguenti il cane si mantiene in buone condizioni, e dopo 10 giorni dall'iniezione la vena si presenta bene pervia ed in essa il sangue circola ancora come prima senza incontrare alcun ostacolo: solo le pareti sono un poco ispessite. Il cane pesato durante il tempo di tali esperienze si è trovato che aveva aumentato di 745 grammi.

*Cane n. 3* di pelo riccio oscuro e del peso di kg. 7. 200

Seguendo il metodo tenuto pel cane n. 2 si introducono nella giugulare destra 10 cc. della nota soluzione ed in seguito nella sinistra 12 cc.; ambedue le volte tutto procedette bene. Il cane anche in seguito non ha presentato alcun fatto generale spiacevole: solo le ferite suppurarono eppoi però cicatrizzarono. Dopo 15 giorni la vena giugulare destra presentava un leggero restringimento del suo lume nel punto d'inoculazione, però il sangue vi continuava a circolare e le pareti del vaso erano un poco ispessite: anche in seguito tutto rimase in queste condizioni Invece la giugulare sinistra non mostrò niente di speciale. Anche questa volta il cane, sebbene di poco, pure è aumentato di peso (180 grammi).

*Coniglio n. 1* del peso di kg. 2. 220.

In una vena dell'orecchia destra si inietta direttamente, mediante siringa di Pravatz, 1 cc. della soluzione $\alpha$; il coniglio mostra di non avvedersi dell'operazione, non si notano disturbi nè locali nè generali. Lo stesso accade quando dopo alcuni giorni si ripete un'altra iniezione endovenosa, questa volta doppia (2 cc.), della stessa soluzione in una vena dell'orecchia sinistra. Il coniglio osservato diligentemente nei giorni seguenti alle iniezioni non ha mostrato mai disturbi di qualsiasi genere, anche localmente si nota solo che le pareti venose sono alquanto ispessite, ma per breve tratto; ad occhio nudo non si scorgono altre alterazioni ed il sangue sembra vi circoli ancora abbastanza bene, tanto è vero che dopo 20 giorni nello stesso punto della vena dell'orecchio sinistro, ove erano stati iniettati 2 cc. della soluzione iodo-iodurata, si può senza alcuna difficoltà ripetere una seconda iniezione, lo stesso di 2 cc. di liquido, solo avvertendo un poco più di resistenza della parete venosa nel pungerla coll'ago e nello spingervi dentro il materiale (tutto ciò evidentemente dovuto all'ispessimento delle pareti). Il coniglio, pesato a dati intervalli, veniva aumentando tanto che al presente pesa kg. 2. 500.

*Coniglio n. 2* del peso di kg. 2.

Sono state ripetute le stesse ricerche eseguite sul coniglio precedente e con identici risultati; solo degno di nota che la vena dell'orecchia destra dopo iniettata ha presentato nei giorni seguenti non un ispessimento per un certo tratto delle sue pareti, ma solo uno piccolissimo lungo mezzo centimetro, di colorito bluastro, alquanto schiacciabile sotto la pressione; in questa vena non si può dire con certezza se il sangue vi abbia poi seguitato a circolare bene, sebbene apparentemente sembrasse ciò possibile.

II Serie (soluzione β).

*Cane n. 1*, di pelo biondo e del peso di kg. 3.

Nella vena giugulare esterna destra, col metodo precedentemente descritto, si iniettano 5 cc. della soluzione β, contenente quindi protoioduro di mercurio; non si nota alcun inconveniente immediato nè locale nè generale. Dopo alcune ore il cane muore. Procedutosi alla sezione non si riesce a trovare la causa della morte. Macroscopicamente tutti gli organi interni sono normali: il sangue del cuore completamente liquido; nessuna alterazione a carico della vena inoculata, in essa il sangue vi può circolare liberamente.

*Cane n. 2*, di pelo bianco e nero, e del peso di kg. 8.106.

Col solito processo si inoculano nella vena giugulare destra 5 cc. della soluzione β. Tutto procede bene tanto che dopo venti giorni si ripete una seconda iniezione, questa volta di 10 cc. della stessa soluzione nella giugulare sinistra. Non si sono dovuti notare inconvenienti di sorta nei giorni seguenti (tranne una limitata suppurazione della ferita), che anzi il cane è andato aumentando di peso durante tutto il tempo delle esperienze (kg. 8.890).

Dopo 40 giorni si mette a nudo la vena giugulare destra, che è fortemente imbrigliata e stretta da tessuto cicatriceo; in essa si nota che il sangue non circola più, giacchè la vena si presenta schiacciata e biancastra, un po' indurita nel punto di inoculazione; ed alla palpazione vi si avverte come una specie di trombo duro nel suo interno, pel resto la vena, almeno macroscopicamente, non presenta altre alterazioni, tranne un certo grado di ispessimento nelle sue pareti.

La vena giugulare sinistra dopo quindici giorni messa allo scoperto, pure essa si presenta abbastanza imbrigliata da tessuto connettivo, è turgida ed in essa il sangue vi circola ma in modo limitato, giacchè nel punto di inoculazione si avverte un nodicino duro all'interno (sta a rappresentare un trombo?) che occupa una parte del lume della vena. Pel resto solo le pareti un poco ispessite.

*Cane n. 3*, tigrato, e del peso di kg. 6.825.

Per brevità dirò che le ricerche eseguite nello stesso modo, solo inoculando ogni volta 10 cc della soluzione β, hanno dato risultati simili a quelli notati nel cane n. 2: degno di nota il costante ispessimento delle pareti venose, e la tendenza maggiore che ha questa soluzione a formare i trombi, i quali però occludono solo parzialmente la vena. Invece l'occlusione del vaso avviene completa se l'operazione dell'iniezione non riesce bene (difatti così avvenne nella giugulare sinistra, perchè, durante l'operazione, il cane produsse la fuoriuscita improvvisa dell'ago dalla vena con lacerazione limitata della parete venosa e spandimento di alcune goccie della soluzione).

*Coniglio n. 1* del peso di kg. 2.320.

*Coniglio n. 2* del peso di kg. 2.125.

Le esperienze eseguite in ambedue nelle vene delle orecchie non hanno mostrato nulla di diverso da quelle già notate a proposito della soluzione α, per cui ometto di riferirle per intiero.

Solo noterò che gli animali aumentarono durante questo tempo notevolmente di peso (1).

---

(1) Sento il dovere di ringraziare il dott. Ugolini per l'aiuto prestatomi in queste ricerche.

Oltre queste ricerche sugli animali volli proprio assicurarmi che neppure in vitro il sangue, posto a contatto colle soluzioni iodo-iodurate da me adoperate, si coagulava in modo qualsiasi. A tale uopo raccolsi del sangue dal cuore di conigli appositamente uccisi e lo mescolai con le due soluzioni iodo-iodurate in diverse proporzioni e precisamente 3 cc. di sangue con 3 cc. di soluzione; 2 cc. dell'uno e 3 cc. dell'altra, 1 cc. del primo e 4 cc. della seconda, e giammai potei notare la formazione di coaguli nè istantanei, nè dopo un poco di tempo, tanto è vero che trascorsi 8-10 giorni il sangue mescolato colla soluzione rimaneva ancora completamente disciolto.

Questa duplice serie di ricerche eseguite sugli animali e nel laboratorio con esito fortunato davano in un certo modo affidamento che anche nell'uomo tutto dovesse procedere egualmente. Prima per altro di tentare nell'uomo tale metodo di cura mi rimaneva ancora di fare alcune osservazioni in vitro col sangue umano. Ed ecco quale metodo tenni: in un matraccio Erlemeyr sterilizzato ponevo una data quantità delle due soluzioni $\alpha$ e $\beta$, indi salassavo un individuo, che però non presentasse nè malattie costituzionali nè di natura infettiva, ed il sangue, che spillava fuori della vena punta, facevo cadere direttamente entro il suddetto matraccio. In tal modo procuravo di mettermi nelle condizioni le più vicine possibili a quelle, che avvengono in natura, quando si pratica un'iniezione endovenosa di una data sostanza. Orbene, seguendo tali ricerche potei constatare che neppure la prima goccia di sangue che cadeva a contatto della soluzione iodo iodurata si coagulava, nè la successiva quantità; tutto quanto il liquido, tanto durante l'operazione che dopo finita, rimaneva completamente disciolto, nè presentava alcun che di solido sospeso o depositato in fondo. Tale fatto si ripeteva con qualunque proporzione si fosse fatta la mescolanza tra il sangue e la soluzione. Che anzi il sangue non si coagulava, come normalmente avviene, neppure in seguito e dopo 8, 10, 20 giorni si manteneva ancora completamente disciolto, come da principio, solo la parte figurata del sangue si era depositata in fondo del matraccio senza però coagularsi.

Infine potei notare che l'emazie osservate al microscopio dopo 15 giorni, contenute in questa soluzione, non si vedevano raggrinziate, ma quasi tutte mantenevano la loro forma normale, cioè rotonda ed a margine netto, soltanto nel corpo di esse erano visibili delle alterazioni (grosse striature, vacuoli, ecc.). Allora mi domandai se tale fatto dell'impedita coagulazione del sangue era dovuto esclusivamente alla quantità di ioduro di potassio (6 %) che contiene la soluzione da me adoperata: giacchè è risaputo per gli studi della fisiologia che le sostanze alcaline in generale ritardano e talora impediscono la coagulazione del sangue. La risposta a tale quesito si poteva dare facilmente. Difatti, non potendo io eliminare completamente lo ioduro di potassio, perchè altrimenti lo iodio metallico non si discioglie, mi limitai a fare una soluzione in cui quello vi fosse in tanta quantità per quanto bastava a sciogliere lo iodio, e precisamente ecco la formula: iodio metallico gr. 1; ioduro di potassio gr. 1.50, acqua distillata e sterilizzata gr. 100 Una data quantità di questa soluzione, seguendo il metodo precedentemente esposto, la mescolai con il sangue proveniente dal

salasso di un asmatico. Ebbene, neppure questa volta si formò alcun coagulo, nè alle prime goccie di sangue, nè ad operazione finita; però la coagulazione della massa sanguigna avvenne qualche tempo dopo nello stesso modo, che se nel matraccio vi si fosse messo del solo sangue. Mi rimaneva ancora a fare un'ultima prova: vedere cioè se il sangue umano, a cui fossero stati tolti i soli elementi figurati, mescolato con le due soluzioni $\alpha$ e $\beta$ formava qualche precipitato, anche minutissimo, ciò che mi poteva essere sfuggito colle precedenti ricerche.

A questo fine raccolto il sangue parimenti da un individuo asmatico, subito lo centrifugai, per modo da ottenere che i componenti morfologici del sangue si precipitassero in fondo e sopra rimanesse del liquido sieroso notevolmente tinto di emoglobina. Con questo siero feci le esperienze mescolandolo in varie proporzioni (a parti uguali, ad 1 su tre, ad 1 su cinque di soluzione, ecc) e non mi fu dato mai di potere constatare alcun precipitato, nè l'intorbidamento, anche leggero, del liquido.

## CONCLUSIONI.

1. Le iniezioni endovenose iodo-iodurate semplici o contenenti anche protoioduro di mercurio riescono completamente innocue su gli animali (cani e conigli), i quali le sopportano senza presentare alcun disturbo apprezzabile.

2. La quantità massima di soluzione da me inoculata (12 cc.) non ha prodotto alcun fenomeno di avvelenamento nè mediato, nè immediato in un cane di kg. 7. 200.

3. Il sangue circolante nelle vene non risente affatto, in modo almeno apprezzabile, l'azione irritante della introduzione dello iodio.

4. Ambedue le soluzioni iodo-iodurate sperimentate non producono alcun coagulo sul sangue che scorre nei vasi.

5. In via generale nessun trombo nè istantaneo, nè consecutivo si forma nel punto di inoculazione della vena, se l'operazione è riuscita bene.

6 Così pure il sangue in seguito alla iniezione continua a circolare bene nei vasi tanto subito che dopo giorni e mesi.

7. Le pareti venose dal punto dell'inoculazione lungo la direzione della corrente del liquido iniettato si irritano alquanto per un tratto di circa 5-8 cm., presentandosi ispessite e quindi un poco indurite.

8. Colla soluzione contenente anche protoioduro di mercurio si nota una certa tendenza alla formazione di trombi quasi sempre parziali nel punto di inoculazione, e che si manifestano dopo alcuni giorni, senza produrre alcun incidente degno di nota.

9. Gli animali sottoposti a queste esperienze hanno tutti aumentato di peso.

10. Il sangue, tanto dell'uomo che degli animali ricavato di fresco, il primo direttamente dalla vena, mediante un salasso, ed il secondo proprio dal cuore, e mescolato in svariate proporzioni con ambedue le soluzioni da me adoperate, non si coagula mai in vitro nè istantaneamente nè in seguito, ed invece rimane completamente disciolto per un tempo indeterminato.

11. Tale fatto dell'impedita coagulazione sanguigna è dovuto alla notevole quantità di ioduro di potassio contenuto nel liquido iodo-iodurato.

12. Il siero di sangue umano trattato in vitro in proporzioni differenti con le suddette soluzioni non ha mostrato mai alcun deposito, nè alcun intorbidamento (1).

Roma, novembre 1899.

(1) Fino da ora posso rendere noto che tale metodo di cura ha egregiamente corrisposto nell'uomo: ciò che mi riservo di pubblicare tra breve, avendo ancora in corso alcune esperienze su bambini, oltre a quelle già compiute anche su adulti.

## II.

POLICLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
diretta dal Prof. PIETRO CASTELLINO

# Osservazioni cliniche ed urologiche sopra un caso di diabete insipido in un bambino di due mesi

per il Dott. Prof. OLIMPIO COZZOLINO
Libero Docente di Pediatria nella R. Università di Napoli e Coadiutore alla Cattedra di Patologia medica dimostrativa.

Secondo la definizione dataci dal SENATOR si suole intendere per diabete insipido « una malattia caratterizzata essenzialmente da una aumentata e duratura emissione di urina non contenente zucchero, non dovuta ad alterazioni anatomiche ed istologiche del rene, fatto che rappresenta l'unico ovvero il più spiccato e primitivo sintoma della malattia ».

Non ho creduto inutile premettere una tale definizione, giacchè il concetto sul diabete insipido è sommamente ambiguo, ritenendosi persino non costituire presumibilmente un'unità nosologica (G. ASCOLI), e riuscendo in certi casi assai difficile, anzi forse impossibile, il discernere con esattezza la vera malattia essenziale costituente il diabete insipido dalla poliuria semplice, fenomeno passeggiero o sintomatico di altra malattia primaria.

Per quanto il diabete insipido non sia un'affezione delle più rare, pure è ancora poco conosciuto nella sua essenza, e la patogenesi non è tuttora per bene decifrata.

Vi è dunque interesse a rilevare qualche caso osservato in clinica, perchè dalla comparazione sintomatologica, che ha base in numerosi casi, si possono rilevare degli elementi capaci di chiarire certe incognite del problema, e metterci in condizione di formulare delle ipotesi, da cui l'esperimentatore e l'anatomo-patologo potrebbero ricavarne profitto.

*NB.* — Di questo caso nell'ora decorsa sessione di novembre fece argomento per la sua tesi di laurea il dott. ANTONIO VINTI, da Porto Empedocle (Sicilia).

In effetti, la doppia base sperimentale ed anatomo-patologica, sulla quale deve riposare tutta la patogenesi, è appena abbozzata per quel che riguarda il diabete insipido.

In fatto di esperienze, che valgono a dilucidare il meccanismo di produzione di tale affezione, non possediamo altro che quelle istituite da C. Bernard, Eckhard e Kahler, dimostranti, che la lesione meccanica di certe regioni comprese nel midollo allungato o cervelletto può determinare la poliuria.

L'anatomia patologica ha dimostrato, dal canto suo, che esistono poliurie sintomatiche di lesioni istologiche di queste regioni nervose.

Ma se questi dati pratici ed anatomo-patologici possono darci la chiave del meccanismo, sono ben lungi dal fornire l'esplicazione dell'insieme sintomatologico del diabete insipido.

Gli autori sono concordi nel constatare che detta affezione sia rara nei bambini.

Strauss, che ne ha raccolti 85 casi, li ha potuti classificare rispetto all'età nel modo seguente:

| | | |
|---|---|---|
| dal 0 a 5 anni | 9 pazienti |
| » 5 a 10 » | 12 » |
| » 10 a 25 » | 36 » |
| » 25 a 40 » | 21 » |
| » 40 a 60 » | 7 » |

Roberts fra 70 ammalati di diabete insipido ne conta 7 fino al 5° anno e 15 fra i 5 ed i 15 anni. Van de Heyden ne osservò due fino al 5° anno e 5 dal 5° al 10° anno.

Külz ha raccolto dall'intera letteratura i casi che si riferiscono all'infanzia sommandoli a 35.

In questa tabella di Külz si trovano due casi, uno di Dickinson, che appartiene alla fine del primo anno di vita, ed uno di Belloc e Brongniart, che forse si manifestò già fin dai primi mesi della vita.

Monti su circa 170,000 bambini ammalati visti nello spazio di 17 anni conta 17 casi di diabete insipido.

Liebmann riferisce un caso della clinica di Senator in un bambino di 3 mesi; Gée due casi nei primi mesi della vita; Rachel un caso in un bambino di 6 mesi; Garnerus un caso in un bambino lattante.

Come si vede, solo pochissimi e rari sono i casi di diabete insipido esplicatisi fin dal primo anno di vita. Non riuscirà perciò, credo, privo d'interesse il riferire su di un caso di diabete insipido sorto nei primissimi tempi della vita e da me osservato ultimamente nell'Ambulatorio di Medicina interna diretto dal prof. P. Castellino.

15 agosto 1899. — Luigi de Meo, da Napoli, di mesi due, domiciliato in via S. Pantaleone, 12. La madre afferma che la gravidanza fu completamente normale ed il parto si effettuò senza soccorsi ostetrici. La madre non ha altri bimbi, essendo questo il primo figlio dopo un anno di matrimonio.

Non si è potuto accertare sifilide negli ascendenti. Il padre soffrì nel mese di gennaio ultimo scorso di accessi convulsivi di natura non bene definita.

Nessun dato di malattia diabetica nella famiglia.

Si nega recisamente che il bambino abbia sofferto traumi di qualsiasi sorta.

Da 15 giorni è sofferente di diarrea verde con tracce di muco nelle feci ed alcuni coaguli di caseina.

*Stato attuale.* — La malattia attuale, al dire della madre, si è iniziata fin dai primi giorni della nascita. Il bambino succhia avidamente al petto della madre ed oltre a ciò in grande quantità il latte somministratogli, fino a vuotare un intero biberon di circa 200 c. c. ogni mezz'ora. Allorchè dorme per qualche ora, è necessario un doppio biberon per calmare la sete insistente. Sicchè la quantità giornaliera degli introiti alimentari liquidi si può calcolare approssimativamente a litri 2 $^1/_2$-3.

Il bimbo è molto irritabile, dorme spesso con gli occhi aperti. Nel sonno sono frequenti dei movimenti riflessi in tutto il corpo sotto forma di sussulti e di spavento. Basta talvolta un minimo rumore perchè il bambino si svegli di soprassalto impaurito emettendo delle grida e piangendo.

Il bambino trovasi sempre urinato ogni qualvolta si sfascia, cioè 8–10 volte al giorno e circa altrettante la notte, e l'urina è sempre in grande abbondanza.

Scheletro regolarmente sviluppato. Nutrizione poco arrestata. Fontanella anteriore della grandezza di una piastra. Suture saldate. Occipite consistente. Peso del corpo kg. 4.850, lunghezza cent. 56. Normale il reperto in tutti gli altri organi.

*Esame dell'urina del 17 agosto.* — Quantità esibita circa 50 cmc., quasi perfettamente incolore. Reazione quasi neutra. P. s. 10015. Urea coll'urometro DANNECY gm. 8, 4 per mille. Assenza di albumina, zucchero diabetico, muco pus, indacano.

La quantità giornaliera delle urine sorpassa certamente il litro, e si può approssimativamente stabilire da 1 litro ad $1^1/_2$, e forse anche più; ma è impossibile precisarla esattamente stante la tenera età del bambino.

*Terapia.* — Tintura di valeriana. Tintura eterea di cloruro ferrico ana gm. 2. S. 5–10 gocce tre volte al giorno.

Un cucchiaino da caffè al mattino di Emulsione Scott.

5 settembre 1899. — *Esame dell'urina.* — Quantità esibita circa 200 cmc. Colorito molto pallido. Reazione leggermente acida. P. s. 1003. Cloruri abbondanti. Fosfati, solfati piuttosto scarsi. Urea 7.45 alla temperatura ambiente di 25° c. Zucchero, albumina, muco-pus, indacano assenti. La ricerca dell'inosite è impossibile per la scarsa quantità di urina che si è potuta ottenere.

18 ottobre 1899. — Bambino alquanto migliorato, si desta ad intervalli molto più lunghi per succhiare.

*Urina.* — Quantità esibita circa 200 cmc. Colorito bianco-sporco. Aspetto torbidiccio. Reazione leggermente acida. P. s. 1005. Urea 6.4 per mille. Cloruri 1.8 per mille (metodo approssimativo di Mohr). Acido solforico 0.25 per mille (metodo di Salkowski). Acido fosforico totale 0.23 per mille (metodo di Neubauer). Assenza di albumina, zucchero, peptone, muco-pus, indicano, acetone. All'esame microscopico qualche raro cristallo di fosfato ammonico-magnesiaco.

20 ottobre 1899. — Urina esibita circa 150 cmc. Colorito bianco-sporco. Aspetto torbidiccio. Reazione discretamente acida. P. s. 1006. Urea 3.4 per mille. Cloruri 2.9 per mille. Acido solforico 0.19 per mille. Fosfati terrosi scarsissimi all'esame chimico qualitativo, alcalini leggermente scarsi. Parecchi cristalli di triplofosfato ammonico-magnesiaco. Assenza id. id. di tutti i principii detti innanzi. Quantità giornaliera di urina molto diminuita e quasi ridotta al normale; similmente dicasi per la polidipsia. Notevole miglioramento della nutrizione generale.

Lunghezza del corpo centimetri 60. Peso kg. 6.070.

31 ottobre 1899. — Urina esibita 120 cmc. Peso sp. 1007. Reazione leggermente acida. Assenza id. id. dei principii detti inanzi.

Cloruri 1.2 per mille. Acido fosforico 0.24 per mille. Urea gm. 5.9 per litro. Solfati all'esame chimico qualitativo scarsissimi. Esame microscopico perfettamente negativo.

La quantità dell'urina è ridotta in proporzioni assolutamente normali, per cui il bambino si licenzia come guarito, anche per lo stato soddisfacente della nutrizione ed il regolare andamento di tutte le altre funzioni organiche.

*NB.* Non potendo disporre della quantità giornaliera delle urine mi son dovuto contentare di ricercare i principii quantitativamente riferendoli al litro. D'altra parte per ragioni indipendenti dalla mia volontà non si potette eseguire alcun esame del sangue. Del resto, come sembra dalle ricerche di altri autori, il sangue non soffre nessuna alterazione almeno apprezzabile nel diabete insipido.

La poliuria semplice è stata osservata per svariatissime condizioni morbose; esse vanno dalle più gravi e profonde alterazioni dell'organismo ai più semplici e trascurabili momenti etiologici.

L'ereditarietà, la predisposizione nervosa acquisita od ereditaria, le psicopatie in tutti i gradi, l'isterismo, le nevriti periferiche, i traumi, cadute, emozioni, malattie infettive acute e croniche, catarri gastro-intestinali; tutti questi moventi sono stati invocati per spiegare l'essenza del diabete insipido.

Prima di stabilire questo momento etiologico, che tanta importanza potrebbe avere nella prognosi e più nella cura del caso surriferito, mi sia permesso di

riportare le varie osservazioni su cui gli autori hanno fondato le loro opinioni in proposito, e vedere così quali fra i tanti momenti etiologici da essi invocati sia applicabile ad esso.

L'ereditarietà è uno dei più importanti fattori, che tanta parte prendono nell'esplicarsi del diabete insipido.

Dal 1878, nel quale anno Külz raccolse i primi 35 casi di diabete insipido nei bambini, si trovano nella letteratura tre famiglie che lo ebbero per eredità, ed otto singoli casi.

Gée curò due fratelli, nella cui famiglia il diabete insipido fu ereditario, e nei quali esso si sviluppò fin dai primi mesi della vita.

Lacombe su nove membri di famiglia ne osservò sette casi; Pain sette in dieci; Orsi in otto membri di una famiglia ne osservò cinque poliurici, mentre che altri casi si erano mostrati negli ascendenti; Weil in una conferenza sulla forma ereditaria del diabete insipido riferì su di una famiglia con poliuria ereditaria: su 91 membri della famiglia 23 soffrirono la poliuria, e di questi, 17 furono esaminati da Weil medesimo.

Come si vede, non è senza interesse la influenza che in tale malattia esercita l'ereditarietà. I maschi ne sono preferibilmente attaccati. Anche qui possono venire saltate delle generazioni. Anche qui la malattia è trasmissibile dalla madre o dal padre. Principia nella tenera età, sovente nei primi sei mesi, ed è compatibile con un'eccellente salute. Molti soggetti si conservano sino a tarda età vigorosi e d'intelligenza normale.

Su che poggi l'essenza del diabete ereditario non è del tutto chiarito.

Potrebbe attribuirsi ad una nevrosi, ad un cambiamento sommamente piccolo nella struttura degli elementi nervosi che si trasmette nel concepimento, e che si manifesta solo per un disturbo di funzione; cambiamento di struttura che potrebbe avere la sua sede lungo la intricata via nervosa che dal 4° ventricolo va ai reni (?) (Liebmann).

Tale opinione trova in parte un appoggio, in quanto la poliuria attecchisce specialmente in famiglie d'indole nevropatica e psicopatica.

Comunque, da Guinon, Orsi, Weil e da altri autori la prognosi, in simili casi, è ritenuta del tutto favorevole, giacchè in tutti i casi osservati gl'infermi hanno raggiunta un'età molto avanzata in mezzo al completo benessere.

E veniamo ora a riguardare quale sia l'importanza del sistema nervoso in rapporto alla poliuria semplice.

Le esperienze fisiologiche, l'osservazione clinica e l'anatomia patologica hanno dimostrato in grandissima parte l'influenza del sistema nervoso, ed esso al presente domina quasi tutta l'etiologia del diabete insipido.

La poliuria infatti è un fenomeno essenzialmente nervoso; si osserva transitoriamente o in un modo persistente nelle alterazioni più svariate del sistema nervoso: emozioni, traumatismi, lesioni del cervello, del midollo, puntura del 4° ventricolo.

Il Roberts riassume così il concetto della teoria nervosa della poliuria:

« La causa primaria del diabete insipido dev'essere riguardata in tutt'altra parte che nei reni, e probabilmente in qualche parte della catena ganglionare del simpatico, la quale presiede all'azione contrattile dei vasi renali. Questa catena si estende dai reni ai gangli addominali, e da qui al midollo spinale ed al pavimento del 4° ventricolo, dove sembra che il simpatico abbia il suo centro, il quale d'altra parte riceve le impressioni del cervello. »

Ebstein ha notato il diabete insipido in famiglie con precedenti ereditarî nervosi. Guinon ha potuto mettere in relazione (in grado diverso) i casi da lui osservati con precedenti ereditarî nevropatici. Johannessen riporta un caso di un bambino divenuto poliurico dietro una puntura d'insetto, e che guarì com-

pletamente dopo passati i fatti infiammatori dovuti alla puntura. Ora in famiglia esisteva una spiccatissima eredità nervosa. L'autore spiega in questo caso la patogenesi, ammettendo una nevrite dell'accessorio, che estendendosi in direzione centripeta abbia affetto prima il nucleo dell'accessorio in fondo al 4° ventricolo, ed indi si sia propagata ai nuclei vicini del vago. JEVEL ha visto la poliuria seguire ad un ascesso del condotto uditivo esterno, dovuta, secondo lui, ad irritazione della branca auricolare del pneumogastrico e del glosso-faringeo propagatasi al pavimento del 4° ventricolo, cioè per la irritazione quivi del centro stabilito dal BERNARD. La guarigione della poliuria dopo svuotato e curato l'ascesso prova l'importanza del caso in rapporto all'etiologia.

ULTZMANN riferisce un caso di diabete insipido in una bambina di 9 anni, originaria da una famiglia affetta da psicopatie ed il cui padre era al manicomio; essa stessa era straordinariamente nervosa ed eccitabile.

DE BUCK e DE MOOR riferiscono un caso, in cui si osservava una spiccata ereditarietà neuro-artritica. Questi autori considerano il diabete insipido come una malattia più o meno estesa, probabilmente organica di certi centri regolatori, per quanto finora non ben definiti.

Perchè, dicono loro, non ammettere dei centri regolatori dello stato idrico e trofico del nostro organismo, che influiscono sulle secrezioni e notevolmente su quella renale, quando la fisiologia sperimentale ci ha dimostrato l'esistenza di centri che presiedono alle diverse manifestazioni di ordine meccanico, fisico, chimico del nostro organismo? Non sono accertati i centri regolatori della respirazione, circolazione, il centro regolatore generale dei riflessi, i centri dell'equilibrio e della coordinazione dei movimenti, della glicosuria epatica, della calorificazione?

CIMA nella Clinica Pediatrica di Napoli ha potuto osservare un caso senza momento etiologico apprezzabile, per cui egli lo mette tra i diabeti insipidi così detti essenziali, ed un altro, in cui si ebbe negli ultimi mesi di vita un tumore retroperitoneale, dovuto probabilmente a tubercolosi di quelle glandole. La qual cosa assieme alla costanza e lunga durata della poliuria, più i dati anatomici, hanno fatto ritenere all'autore che processi tubercolari piccoli, antichi fossero stati in rapporto diretto colla poliuria, o per irritazione del centro dal diabete insipido, o per irritazione del plesso solare del gran simpatico.

MARINESCO ha potuto osservare due casi di diabete insipido in due fratelli (di 15 e 17 anni), di cui il minore soccombette in seguito ad una meningite tubercolare. Alla necroscopia rilevò alterazioni infiammatorie da parte della nevroglia in vicinanza del 4° ventricolo, dei nuclei del vago, più proliferazione dell'epitelio che tappezzava il ventricolo.

L'isterismo rappresenta anch'esso una causa delle più apprezzabili (ECKHARD). Che anzi GUINON crede che i ragazzi poliurici sieno più tardi destinati a divenire isterici.

Le ricerche sperimentali istituite in proposito da BERNARD, ECKHARD, KAHLER non sono senza importanza, e difatti valgono molto a rafforzare l'opinione, che il diabete insipido riposi su base nevropatica e su alterazioni di centri speciali, non essendosi d'altro canto notato lesione alcuna nei reni che fosse valsa a spiegare l'origine della poliuria.

BERNARD ha dimostrato che la poliuria può seguire ad una lesione del pavimento del 4° ventricolo un po' in sopra del sito della puntura pel diabete mellito. ECKHARD ripetette ed allargò gli esperimenti di BERNARD, ottenendo la poliuria anche dalle lesioni del verme del cervelletto. Lo stesso ECKHARD, PEVRANI ed altri hanno dimostrato sperimentalmente come la secrezione urinaria sia influenzata dallo splancnico. Se si taglia ad un cane lo splancnico di un lato, viene diminuita la pressione sanguigna nell'arteria renale corrispondente, i vasi renali

vengono dilatati e ne deriva una poliuria, che cessa stimolando il moncone periferico, e ciò perchè allora i vasi si restringono e la pressione del sangue viene di nuovo rialzata. Nonpertanto dalle ricerche posteriori di Ustimowitsch, Grützner, Munck e Senator risulta che la pressione sanguigna non esercita una grande influenza, ma che questa viene piuttosto spiegata dalla velocità della corrente sanguigna nei reni e dalla differenza di pressione tra arterie e canalicoli renali, per cui le sostanze diuretiche, come soprattutto l'urea, iniettate nel sangue sono capaci di aumentare la secrezione urinaria, nonostante la bassa pressione sanguigna.

Difatti la recisione dello splancnico provoca un rilasciamento vasale locale, mentre la recisione della midolla cervicale porta un rilasciamento generale dei vasi, per cui la secrezione urinaria s'arresta, ma può essere nuovamente ripristinata e rialzata mercè l'iniezione nel sangue dell'urea

Come si vede, in mille svariati modi, e dietro alterazioni perfino inapprezzabili, il sistema nervoso esplica potente la sua influenza sulla genesi del diabete insipido.

Ma per quale meccanismo si produce la poliuria?

Quale ne è la patogenesi?

Non si sa invero gran cosa su questo punto, giacchè questa quistione non ha progredito gran che dopo le esperienze del Bernard.

Si credette allora che tutto fosse spiegato, e si ammise con le esperienze di Duret (producendo per un colpo sul cranio emorragie, ecchimosi, flittene sanguigne in diversi punti dell'encefalo), che i traumatismi volgari provocassero la poliuria causando effusioni nel bulbo o nel suo pavimento, continuando in seguito l'azione irritativa per la cicatrice residuale. Secondo Guinon un'alterazione anatomica di tale natura non sembra ammissibile nella grande maggioranza dei casi. E poi come potrebbe ammettersi che una lesione talmente estesa non influenzasse altri centri, altre zone, producendo dei fenomeni cerebrali più gravi e complessi?

Ma anche ammettendo che questi fenomeni cerebrali manchino dopo un traumatismo, come potrebbe concepirsi che un processo cicatriziale subisse una regressione tanto speciale da localizzarsi ad un territorio di un mmq, cioè proprio ed esclusivamente nel centro del diabete?

D'altra parte poi quale la sede di questo centro?

La puntura eseguita dal Bernard non ha prodotto che una poliuria sempre transitoria, mentre poi Schiff, Eckhard, Thiernesse hanno ottenuto la poliuria dietro lesioni di parti molto differenti dell'encefalo (cervelletto, verme inferiore), dietro irritazione del gran simpatico al collo e dei gangli dorsali posti nel tragitto dei grandi splancnici; Bernard, Eckhard, Peyrani anche dalla recisione dei nervi splancnici e Kahler dietro lesioni prodotte in corrispondenza della fossa cranica posteriore e nell'istmo dell'encefalo.

Egli è vero però che tutte queste poliurie sperimentali sono di breve durata, ciò che non costituisce però una ragione sufficiente per rigettare la loro analogia con la poliuria del diabete insipido. Il nostro caso infatti dimostra anche come quest'ultimo possa avere una durata relativamente breve. Guinon crede che il fenomeno della poliuria sia un modo di reagire speciale di certi soggetti ai traumatismi ed a certe eccitazioni.

Varî altri momenti etiologici si sono, come abbiamo detto, invocati per spiegare certi casi di diabete, in cui nè l'ereditarietà, nè la predisposizione nervosa potevano mettersi in campo.

Schapiro ha osservato 5 casi di diabete insipido, nei quali il decorso fu presso a poco lo stesso. Si ebbero dapprima disturbi intestinali con diarree e vomito intermittenti fra loro. Ad essi succedette poliuria e polidipsia. Alla necroscopia

di due casi decorsi con esito letale si trovò quasi lo stesso reperto anatomico: Cervello e midollo allungato normali; nessuna alterazione nel quarto ventricolo, nessuna nelle località che ECKHARD crede possano influenzare la poliuria; nessuna delle lesioni nel ponte e nel midollo allungato citate da KAHLER per la produzione della poliuria. Reni normali, in un sol caso i vasi afferenti dei glomeruli notevolmente dilatati. Gravi alterazioni si trovarono invece nell'intestino: mucosa profondamente ulcerata fin quasi alla muscolare, le ulcere irregolari mostravano emorragie agli orli. Alterazioni pure notevoli si rinvennero nel ganglio celiaco: degenerazione delle cellule, vasi dilatati, stravasi sanguigni. Dippiù si notò degenerazione grassa dei grandi splancnici.

In questi casi, secondo SCHAPIRO, la causa occasionale diretta è da attribuirsi alle alterazioni dell'intestino, che, propagatesi al ganglio celiaco e da questo ai nervi splancnici, abbiano influenzato per questi ultimi la circolazione renale con conseguente poliuria.

Nel caso di LIEBMANN l'etiologia del diabete era un catarro gastro-enterico febbrile pregresso.

Anche in uno dei casi di CIMA la poliuria era sostenuta da un catarro gastroenterico, che stimolava anormalmente il plesso solare ed i gangli mesenterici del gran simpatico addominale. La diminuzione della poliuria e della polidipsia in rapporto al miglioramento delle funzioni digerenti fanno fede di questa possibile etiologia.

SPITZ ha osservato nell'ospedale di tutti i Santi a Breslavia durante un periodo di tre anni che la metà quasi degli ammalati di tifo addominale presentarono nella convalescenza una poliuria, che, iniziatasi nel quarto periodo, delle oscillazioni cioè febbrili decrescenti, si prolungava fino alla sesta settimana, esplicando una favorevole influenza per l'eliminazione delle tossine e dei materiali solidi di rifiuto, trattenuti durante il periodo febbrile.

Nel caso di FINLAYSON il vaiuolo, in quello di RICHTER la difteria, in quello di KÜLZ la scarlattina ed in quello di WITTE un'intermittente furono il movente occasionale. Non mancano neanche delle osservazioni, nelle quali il diabete insipido era la conseguenza di una lue ereditaria e di una tubercolosi latente. VERSMANN pel primo pubblicò un caso nel quale la sifilide era il momento causale del diabete insipido e DEMME un altro caso anche per sifilide ereditaria, guarito completamente dietro la cura mercuriale. Altri casi sono riferiti da WEIZBARTH, VÁMOS, VIERORDT, RACHEL, LAURITZE

Non mancano nella letteratura casi di diabete insipido per tubercolosi cerebrale (HAGENBACH, DICKINSON, WATSON), casi confermati all'autopsia, per essersi riscontrate le sole alterazioni proprie della meningite tubercolare, mentre che nulla potè rilevarsi di anormale nei polmoni e negli altri organi.

Nella letteratura sono poi registrate varie osservazioni anche in bambini, in cui il diabete insipido si è alternato col diabete zuccherino (WESTPHAL, SOBOL, FRERICHS, GARNERUS, SZOKALSKY, KAEMNITZ, FISCHER, PLAGGE, JACQUEMONT, FRIEDBERG, SCHROEDER, SHOEMER, LUYS e DUMONTPALLIER, LABOULBÈNE).

Quale ora tra i tanti momenti etiologici potrebbe invocarsi nel caso nostro?

Da quanto si è potuto rilevare dalle indagini accurate fatte presso i genitori, è da escludere la ereditarietà, nessuno degli ascendenti avendo mai sofferto di tale malattia.

Disturbi intestinali, malattie infettive, sifilide, tubercolosi, nessuna di queste cause può essere giustificata. Infatti il diabete, come si rileva dai dati anamnestici, precedette i disturbi intestinali, i quali del resto furono leggieri ed andarono via in pochi giorni senza alcuna cura speciale.

La gestazione normale della madre, il parto senza alcun soccorso ostetrico, i traumi, recisamente negati, escludono in ogni modo un focolaio cerebrale.

Non resta che una probabilità sulla ereditarietà nervosa. Fra tutti gli ascendenti solo il padre ebbe a soffrire nel gennaio dello scorso anno di convulsioni non ben definite. Per quanto poi nel bambino non si abbiano disturbi nervosi riguardanti i riflessi, la sensibilità, la intelligenza, pure lo stato agitato del sonno, i soprassalti, la paura con cui esso si sveglia per un minimo rumore potrebbero farci sospettare di trovarci in presenza di un organismo nevropatico.

Ora siccome la teoria, che oggi con ragione domina sulla genesi del diabete, è precisamente la nervosa, e non essendomi riuscito di rinvenire altra causa occasionale diretta bene giustificata, non è affatto improbabile che nel bambino in parola il diabete possa poggiare su base nevropatica, ciò che starebbe in accordo anche con l'efficacia esplicata dalla valeriana, unico mezzo curativo impiegato e che ha apportato nel breve elasso di poco più di un mese la completa guarigione, mentre è noto quanto possa esser lunga in generale la durata del diabete insipido.

Nei casi di Monti la durata minima della malattia fu di 4 mesi. Nel mio caso, calcolando i pochi mesi precedenti di vita del bambino, possiamo portare tale durata a poco più di 3 mesi.

Ma nel caso nostro, quale ne è il meccanismo di azione?

È la nevropatia una causa occasionale diretta, o non piuttosto una causa semplicemente predisponente?

Nessun dato delle indagini fatte che ci chiarisca una causa determinante qualsiasi.

Dopo l'eziologia il punto più importante che ha fermata la mia attenzione è quello che riguarda la secrezione renale.

Per quanto ho potuto rilevare dalle poche analisi che mi è stato permesso di eseguire, stante le difficoltà di raccogliere l'urina del piccolo infermo (non disponendo di un opportuno apparecchio per raccogliere l'urina in tale tenera età, come quelli proposti da Bendix, Marfan, ecc.), la secrezione renale risultò costituita da un liquido, in cui i soliti componenti sono contenuti in proporzione relativamente normale, senza la presenza di sostanze abnormi. L'urina in altri termini è l'urina normale abbondantemente diluita di acqua. Ciò dimostra che nel poliurico manca qualunque alterazione renale, e che la causa dell'aumentata secrezione debba ricercarsi altrove.

Varie sono le teorie messe in campo per spiegare la secrezione renale.

Ludwig ammette sostanzialmente che l'urina sia costituita da un trasudato dei glomeruli, il quale successivamente si concentri nei tubuli renali.

Munk, Senator, Drejer, Koranyi, Sobieranski hanno apportato delle modifiche a questo concetto. Le divergenze però riferiscono solo al modo come il fatto essenzialmente avvenga, se per diffusione, concentrazione o riassorbimento parziale.

La poliuria secondo loro può essere dunque conseguenza di una filtrazione aumentata dai glomeruli per momenti circolatorii, oppure il risultato di una attività minore dell'apparecchio riassorbente.

Le vedute di Bowmann, Heidenhain farebbero rientrare nel quadro de' fatti fisiologici, per quel che riguarda le cellule del rene, quanto si osserva nel diabete insipido rispetto all'uropoiesi.

La teoria di Heidenhain ammette infatti una certa indipendenza dell'eliminazione dell'acqua e di quella dei sali e sostanze escrementizie. L'estrema diluizione dell'urina non rappresenta, per essa, che la conseguenza di un'attività esagerata, ma sempre fisiologica degli emuntoi dell'acqua, mentre l'apparecchio indipendente per la secrezione delle sostanze funziona con intensità media normale.

Il momento più significante per la secrezione dell'acqua è dato da fatti circolatorii, e la poliuria quindi è dovuta a modificazioni d'innervazione vascolare, ad alterazioni vasali, a disturbi estranei agli elementi proprî del rene.

Questa teoria sembra spiegare benissimo il meccanismo della poliuria in rispetto al sistema nervoso.

Infatti l'urina del poliurico, ed il nostro caso ne dà una pruova, non contione materie solide abnormi; solo una maggior quantità d'acqua. L'esame quantitativo però dei principii solidi ce li mostra qualche volta aumentati, certe altre diminuiti. Nel caso nostro ad es. l'urea è aumentata, e ciò si accorda con quello che la maggior parte degli autori hanno rilevato in proposito.

Ma quale la cagione di questo aumento?

Il caso nostro ci mostra che col diminuire della poliuria e della polidipsia diminuisce l'urea. Infatti da gr. 8.4 per mille nelle prima analisi del 17 agosto 1899 è discesa gradatamente a gr. 3.4 per mille in quella del 20 ottobre, giorno in cui la poliuria e la polidipsia erano di molto diminuite, riducendosi a poco più della norma.

Ciò sta in relazione con quello che altri hanno ammesso e sperimentalmente è stato provato da Strauss e Külz, che l'aumento dell'urea cioè sia dovuto ad una forzata lavatura dei tessuti per la quantità aumentata di liquido che li attraversa.

L'esame dell'inosite, come si è detto, fu impossibile eseguirlo per la tenue quantità di urina che ogni volta si è potuto avere a disposizione. Del resto l'importanza che si volle attribuire una volta a questo principio nel diabete insipido, cioè la stessa importanza che ha lo zucchero di uva nel diabete mellito, sembra oggi del tutto finita, dopo che autori coscienziosi, anche portando l'analisi su grandi quantità di urina, nel diabete insipido, ne hanno costatato l'assenza completa, e dopo che Strauss e Külz hanno dimostrata la possibilità che l'inosite si presenti nell'individuo sano dopo abbondanti bibite (oltre i 6 litri secondo Külz).

Rispettivamente agli altri principî non mi è lecito tirare delle deduzioni, sia perchè le analisi non si sono potute eseguire (per l'impossibilità di raccogliere l'urina sui primordî della cura), e sia perchè non abbiamo che assai scarse nozioni circa il rapporto quantitativo di tali principii in condizioni sane all'età che contava il nostro bambino, cioè nei primi 2-4 mesi della vita. Non abbiamo al riguardo che le ricerche di Cruse e Seemann.

Cruse trovò:

| ETÀ DEL BAMBINO | Quantità giornaliera dell'urina | | | Peso specifico | Urea per % |
|---|---|---|---|---|---|
| | 3° media | 1° minimo | 2° massimo | | |
| 10-30 giorni. . . | 370 | 210 | 530 | 1004 | 0.3 |
| 30-60 » . . . | 420 | 280 | 570 | 1004 | 0.3 |

Seemann in due bambini rispettivamente di 6 e di 11 settimane trovò:

| Quantità d'urina | Peso specifico | 100 grammi di urina contengono | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Azoto | Acido fosforico | Cloruro di sodio | Calce |
| 334 | 1003 | 0.07 | 0 041 | 0 07 | 0.004 |
| 380 | 1004 | 0.14 | 0.046 | 0.10 | 0.004 |

In quanto ai metodi curativi, moltissimi ne sono stati proposti e tutti più o meno appoggiati da risultati ora incoraggianti ed ora del tutto negativi.

Nel mio caso la valeriana, proposta sotto forma d'infuso per la prima volta dal TROUSSEAU, e da me somministrata sotto la forma di tintura associata al ferro ha dato eccellenti risultati, sino ad ottenere in breve tempo la completa guarigione. Il che ci comprova, come precedentemente ho detto, l'influenza che il sistema nervoso ha potuto esplicare nel mio caso. Il bambino da me riosservato pochi giorni or sono continua a godere perfetta salute.

Sento infine il dovere di ringraziare l'egregio collega dott. E. U. FITTIPALDI, assistente nell'Istituto di chimica clinica diretto dal prof. ENRICO REALE, per l'ospitalità concessami nel laboratorio, porgendomi così l'agio di eseguire le brevi e modeste ricerche quantitative suesposte sull'urina del bambino poliurico.

---

## LETTERATURA.

SENATOR. *Diabetes insipidus in Ziemssen's Handbuch der spec. Pathol. u. Ther.* Bd. XIII, 1, p. 556.
KÜLZ. *Diabetes insipidus in Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankheiten.* Bd. III, 1 Th.
GUINON. *Diabète insipide in Traité des maladies de l'enfance.* Paris, 1897.
MONTI. *Kinderheilkunde in Einzeldarstellungen.* V. Heft, 1898.
GERHARDT. *Der Diabetes insipidus in Nothnagel's spec. Pathol. u. Ther.* VII. Bd., VII. Th., 1899.
CAMERER. *Der Stoffwechsel des Kindes von der Geburt bis zur Beendigung des Wachstums*, 2. Ausgabe mit Ergänzungen, Tübingen, 1896.
ROBERTS. Citato da SENATOR, l. c., p. 562.
STRAUSS. *Die einf. zuckerlose Harnruhr.* Inaug. Dissert. Tübingen, 1870.
JEVEL. *Transactions of the Americ. neurol. Association for* 1875, pag. 176-179.
VAN DER HEYDEN. *Der Diabetes insipidus.* Diss. Leiden, 1875.
DELAFIELD. *Diabète insipide chez un enfant de six mois; traitement par l'atropine.* Presse médic., 1877, n. 49.
DEMME. Medic. Bericht über die Thätigkeit des Jenner'schen Kinderspitals in Bern f. d. Jahr 1878.
DICKINSON. Citato da BLAU, *Diabetes insipidus.* Schmidt's Jahrbücher, 175. Bd., p. 86.
GÉE. Rifer. nel Centralz. f. Kinderheilk., n. 11, marzo 1879, pag. 207.
ORSI. Gazzetta medica lombarda, 1881, n. 36.
FINLAYSON. Glasgow med. Journ. Gennaio 1881.
HAGENBACH. *Ein Fall von Diabetes insipidus.* Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. IX., 2, p. 214, 1882.
WEIL. *Ueber die hereditäre Form des Diabetes insipidus.* Virchow's Archiv, 1884, 95., p. 70.
GARNERUS. Deutsche mediz. Wochenschr., 1884, 42.
JOHANNESSEN. *Acute Polyurie nach dem Stiche einer Zecke bei einem 11 jähr. Knaben.* Norsk. Mag. f. Lägevidensk. 3. R. XV., pag. 401, 1885.
KORAL. Gazeta lekarska, 1885, n. 46.
ULTZMANN. *Ueber Polyurie, Anurie und Oligurie.* Internat. klin. Rundschau, 1887, n. 13, p. 394.
LIEBMANN. *Ueber Diabetes insipidus bei Kindern.* Inaug. Diss., Berlin, 1888.
GRANCHER. *La poliuria semplice.* Riforma Medica, 1888, n. 157.
VÁMOS. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. XXXIV, e Pester med. chirurg. Presse, 1890.
STOERMER. Inaug. Diss. Kiel, 1892.
ILRAITH. Centralbl. f. klin. Medicin., 1893, n. 30.
LAURITZEN. *Ueber hereditären Diabetes insipidus.* Jahrb. f. Kinderheilk. 36. Bd., Heft 4, pag. 500, 1893.
RACHEL. *Diabetes insipidus bei Säuglingen.* Medic. Monatschrift. New-York, 1891. Rif. nello Archiv f. Kinderheilk., Bd. XV, 1893.
MONTI. *Ueber Diabetes insipidus.* Intern. klin. Rundschau, 1893, nn. 21 e 22.
SOBOL. *Ueber die Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und insipidus.* Inaug. Diss., Berlin, 1894.
LEWI. *A case of diabetes insipidus.* Archives of pediatrics. Giugno 1894.
MARINESCO. Société de Biologie, 19 gennaio 1895.

EICHHORN. *Ueber Diabetes insipidus im Kindesalter*. Jahrb. f. Kinderheilk. XLII. Bd., 1896.
EICHENBERGER. *Ein Fall von Diabetes insipidus im Kindesalter*. Festschrift gewidmet am Prof. Hagenbach. Leipzig, 1897.
FONTANA. *Alcune ricerche su un caso di diabete insipido*. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche. 1897, n. 16.
CIMA. *Diabete insipido in bambini. Osservazioni cliniche ed urologiche*. La Pediatria. 1897, n. 1.
DE BUCK e DE MOOR. *Notes sur un cas de diabète insipide*. Belgique médicale. Vol. I, n. 9, 1897.
CIMA. *Diabete insipido in bambini. Due nuove osservazioni cliniche ed urologiche*. La Pediatria. 1898, n. 3.
STRUBELL. *Ueber Diabetes insipidus*. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. 1899. 62. Bd., 1. u. 2. H.
G. ASCOLI. *Sulla diuresi nel diabete insipido*. La Clinica Medica Italiana. Luglio 1899.

---

III.

CLINICA MEDICA PROPEDEUTICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA

# L'assorbimento extra-polmonare dei gas e la emfisiterapia

per il Prof. C. BERNABEI in collaborazione del Dott. LIOTTA, aiuto.

## PARTE I. — SPERIMENTALE.

L'applicazione medica dei gas ognuno sa che si riduce ai gas del ricambio materiale ($O^2$, $CO^2$) e di questi sovratutto all'$O^2$ per inalazione, grazie all'autorità scientifica del Clinico di Roma, che seppe rilevarne agli occhi di tutti i medici, con quella genialità che gli è propria, i preziosi benefizi terapeutici.

Ed è anche nella di lui Clinica, ove liberalmente accolto come docente me ne dipartii affezionato discepolo, che concepii l'idea del presente lavoro, che compito oggi nella prima parte, con riconoscenza dedico all'amato Maestro. L'idea di considerare i gas come farmaci, e questi come svariati aggregati chimici dei quali possiamo giovarci per il preminente contenuto di qualcuno di cotali elementi, mi suggerì l'idea che in tutti quei casi nei quali ciò avvenisse, convenga di provvedere direttamente ed allo stato elementare il reclamato farmaco. Che la farmacologia quindi possa praticamente cominciare dai gas, e integrarsi fisicamente in farmaci gazosi, solidi e liquidi, ed avere una gasterapia esterna ed interna. L'esterna, che comprenda l'inalatoria (assorbimento polmonare) e la cutanea (assorbimento epidermico).

L'interna o insuflativa, che io propongo chiamare *emfisiterapia* — dal greco ἐμφυσάω insuflare — che può distinguersi a seconda della sede in-

suflata o assorbente in *fleboemfisi* per l'endovenosa, *ipodermoemfisi* per la sottocutanea, *pleuro- peritoneo- enteroemfisi* per l'endopleurale, l'endoperitoneale, l'endoentestinale, e via dicendo.

I gas esperimentati furono l'*ossigeno*, l'*acido carbonico*, l'*idrogeno*, l'*azoto*, i principali gas dell'atmosfera fisiologica, d'assorbimento e d'esalazione, combinati nella trama chimica dei protoplasmi cellulari e combinati e soluti in tutti gli umori o allo stato libero nell'andirivieni respiratorio o nel canale gastro-enterico.

In questa prima parte sperimentale del nostro lavoro, che mi fu reso possibile dal poter disporre come Direttore supplente, per la morte del compianto amico e collega, prof. CANTIERI, dell'intero laboratorio della Clinica medica generale, ci proponemmo di conoscere, sperimentando nei conigli:

1° La quantità di gas insuflabile per volta e successivamente, subordinando la quantità del gas alla capacità recettiva delle parti e all'impedimento di un qualsiasi reflusso, onde determinare la capacità assorbente e la continuità e resistenza di questo potere;

2° Gli effetti dell'insuflazione:

*a*) sulla respirazione, frequenza e modalità del ritmo col pneumografo e attività respiratoria per rispetto alla quantità d'aria espirata e all'esalazione dell'acido carbonico;

*b*) sull'ematosi, rispetto alle modificazioni quantitative degli eritrociti e dell'emoglobina;

*c*) sulla crasi urinosa rispetto alle modificazioni quantitative dell'acqua, dell'urea, dei carbonati, dei cloruri e fosfati;

*d*) sulla temperatura, sul peso del corpo, funzioni digerenti, e gli effetti dinamici nerveo-muscolari.

Come termine di confronto della capacità assorbente non potevamo scegliere che la più fisiologicamente disposta: la polmonare posta nelle condizioni dell'insuflazione interna, facendo inspirare il coniglio con un apparecchio funzionante alla Müller, per il quale la superficie assorbente si trovava in esclusivo contatto del gas che l'animale, libero nell'espirazione, avrebbe seguitato a inspirar sino all'effetto mortale: che è risaputo, e da noi accertato, avvenire quando il sangue è soprassaturo di gas e questo viene a trovarvisi allo stato libero.

I. — *Assorbimento polmonare letale.*

| Gas consumato | In minuti | Per minuto | Per gram. di coniglio | Per minuto e gram. |
|---|---|---|---|---|
| $O^2$. $cm^3$. 11800 | 62 | 190,3 | 10,727 | 0,173 |
| $CO.^2$ » 2300 | 9 | 255,5 | 2,090 | 0,232 |
| H » 920 | 8 | 116,1 | 0,844 | 0,105 |
| N » 880 | 9 | 88,8 | 0,695 | 0,77 |

Nell'indicazione di tempo l'anoxemia livella i 3 gas — $CO^2$, H, N, e fu per tempo 7 volte più breve di quella per sovraossigenazione, che avviene per una quantità di gas di circa 15 volte maggiore a quelle dell'N e H, e di 12 a quella dell'$CO^2$: ciò che sta in rapporto al diverso grado di assorbimento, il quale per la stessa unità di tempo e di peso dell'animale è per l'$CO^2$ :: 3, per l'$O^2$ :: 2 $^1/_4$, per l'H :: 1 $^1/_4$, per l'N :: 1.

*Fleboemfisi.* — All'insuflazione endovenosa mi sollecitava la curiosità della tolleranza e degli effetti immediati in rapida sintesi. Assuefatti, e certo non a torto, a temere la più piccola bolla d'aria irruente nelle vene, mi accinsi a queste ricerche con prevenzioni ben diverse dai risultati.

I primi tentativi che mi sia riuscito conoscere, risalgono al 1871. NYSTEN insuflò $O^2$, N, $CO^2$, e successivamente SCHILLER e FORLANINI l'$O^2$ rilevando che la morte arrivava solo per effetti meccanici, e ponendo in rilievo la grande tolleranza per l'$CO^2$ purchè insuflato con graduata lentezza.

Non voglio tacere, per smorzare quell'avversione aprioristica di una possibile applicazione medica, l'interessante sperimento del 1874 dei belgi THIERNESSE, CROCQ e CASSE, che riuscirono a salvare, coll'insuflazione endovenosa di $O^2$, 19 animali su 22 intossicati con fosforo a dose mortale.

*Gas insuflato: medie delle nostre esperienze.*

| | DOSE ASSOLUTA | | | |
|---|---|---|---|---|
| | mortale cmc. | per gr. di coniglio mmc. | non mortale cmc. | per gr. di coniglio mmc. |
| Ossigeno . . . . . . . . | 5.5 | 4.388 | 2.375 | 1.709 |
| Acido carbonico . . . . | 39.1 | 39.197 | 29 | 25.214 |
| Idrogeno . . . . . . . . | 3.5 | 3.316 | 2 | 1.719 |
| Azoto . . . . . . . . | 2.5 | 2.319 | 1.6 | 0.981 |
| Aria . . . . . . . . . . | 3.3 | 2.212 | 1 | 0.625 |

La massima dose insuflata di $O^2$ fu di 7 cmc., e di $CO^2$ cmc. 100: ciò che non apparisce nelle medie.

Per brevità abbiamo tralasciato di riportare gli altri dettagli rispetto al tempo, che ricorderemo qui soltanto per l'$O^2$, che fu di 1 cmc. a 4 cmc. per minuto, e per l'$CO^2$ da 1 cmc. a 14 cmc. per minuto, ciò che produsse la morte in soli 3 minuti, mentre in ragione di 6 cmc. per minuto si poterono insuflare fino a 100 cmc. di $CO^2$.

Confrontando la dose mortale endovenosa colla mortale polmonare per lo stesso gas si ha che per:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| l'$O^2$ | è una | 74ª | parte della dose | polmonare; |
| l'$CO^2$ | » | 62ª | » | » |
| l'H | » | 32ª | » | » |
| l'N | » | 33ª | » | » |

Alle necroscopie di conigli morti trovammo sempre il gas libero a riempire più o meno il cuore destro e per l'$CO^2$ fino alla estrema diramazione della cava ascendente. Resoci conto della capacità del cuore destro non lo trovammo mai superiore a 1 cmc. di acqua, ciò che dimostra la grandissima facilità colla quale l'$CO^2$ si combina e si scioglie nel sangue.

II. — *Assorbimento sottocutaneo.*

È stato sperimentato per l'$O^2$, l'azoto (Demarquay e Lecompte) e per l'$CO^2$, constatando la facilità dell'assorbimento e il nessun inconveniente. A questi gas nelle mie esperienze aggiunsi l'H.

*Ipodermoemfisi.* — Per insuflatore mi servii di una grossa bottiglia alla Potain, di cui un rubinetto era in comunicazione con un recipiente di misurata capacità, contenente acqua sollevabile a determinabile altezza, e l'altro rubinetto in comunicazione coll'ago ipodermico e con un manometro a mercurio, che ci permetteva di regolare la pressione a volontà e di conoscere le oscillazioni durante l'insuflazione.

Ad una altezza di 60 cm. dello scaricatore d'acqua si aveva una pressione = a 18 mm. Sotto questa pressione, sotto la cute di un coniglio del peso di 1400 gm., appena morto, possono penetrare cmc. 730 di gas in tempo di 15 minuti (in ragione di cmc. 48. 6 al minuto), che rappresentavano la massima capacità sottocutanea e il tempo necessario alla penetrazione del gas che andava raccogliendosi sollevando tutta la cute del dorso in una gran bisaccia tesa e sonora alla percussione.

Vedremo negli esperimenti l'aumento della circonferenza del corpo come uno dei dati che ci permettesse di seguire il fenomeno dell'assorbimento post-insuflativo.

Nei primi cinque minuti, discendendo la pressione da 18 a 16, penetrano cmc. 500 di gas; e nei successivi 10 minuti, discendendo la pressione a 14, altri 230 cmc. e non più oltre.

Gli esperimenti li eseguimmo tutti a P. di 10 mm. del manometro, che non portano differenza alcuna pei primi 5 minuti penetrando sempre 500 cmc. di gas.

La massima insuflazione sottocutanea, in tempo di 30 minuti (in ra-

gione di cmc. 70 al minuto, cmc. 22 in più della capacità peritoneale), è stata di 2100 cmc. per l'$CO^2$ e l'N, cioè tanto gas da raddoppiare in volume i grammi del peso del coniglio.

Nel seguente specchio sono riassunte le medie delle fatte esperienze:

*Ipodermoemfisi.*

| Numero delle insuflazioni | In giorni | Peso medio del coniglio gm. | Totale del gas insuflato cmc. | Medie: del gas al giorno cmc. | Medie: d'ogni insuflazione cmc. | Medie: della durata della insuflazione in minuti | Medie, del gas insuflato per: minuto cmc. | Medie, del gas insuflato per: grammo del peso del coniglio cmc. | Medie, del gas insuflato per: minuto e gm. del peso del coniglio mmc. | Ipodermoemfisi |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 32 | 135 | 1732 | 23650 | 175 | 745 | 19 | 50.9 | 0,497 | 31,444 | Ossigeno. |
| 24 | 69 | 1426 | 32425 | 379 | 1130 | 22 | 56.9 | 0,776 | 39,899 | Acido carbonico. |
| 5 | 20 | 1075 | 5100 | 375 | 1031 | 13 | 87.6 | 0,938 | 77,833 | Azoto. |
| 6 | 22 | 999 | 7350 | 325 | 1181 | 17 | 95.2 | 1,185 | 94,935 | Idrogeno. |

L'assorbimento va crescendo dall'$O^2$ all'$CO^2$ all'N all'H nel rapporto comparativamente all'$O^2$ : : 1 — $CO^2$ : : 1 ¼ — N : : 2 ½ — H : : 3.

Anche le misure prese prima e dopo dell'insuflazione, confrontando la primissima con quelle successive, precedenti ogni insuflazione, concordano in questo, come risulta da queste cifre medie delle singole osservazioni:

| | H | N | $CO^2$ | $O^2$ |
|---|---|---|---|---|
| Differenza in centimetri tra la prima misura e le successive prima dell'insuflazione . . , . . . . . | 3.5 | 2.2 | 2.7 | 5.5 |
| Differenza tra prima e al termine dell'insuflazione . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 5 | 6.1 | 9.3 | 10.4 |

Le prime cifre ci rappresentano l'emfisema residuo, e le seconde la maggior o minor accumulabilità del gas in ragione che più o meno rapido ne seguisse l'assorbimento durante l'insuflazione.

L'assorbimento sottocutaneo dell'$O^2$, oltrechè limitato, è anche facilmente esauribile, per la permanenza dell'emfisema dal crepitante allo scrosciante. Dopo sette settimane abbiamo dovuto desistere avendo insuflato non più di dieci litri d'ossigeno. Lo stesso è a dirsi dell'H e dell'N, mentre nemmeno dopo dieci settimane e dopo 33 litri di $CO^2$ osservammo fatto d'intolleranza e di esauribilità dell'assorbimento veramente sorprendente.

Perdemmo tre conigli, uno per l'$O^2$ in grave marasmo, dopo sette settimane e 10 litri d'$O^2$, uno per l'N, ed uno per l'H, entrambi questi ultimi dopo una prima insuflazione di cmc. 1050, ed anche questi in marasma acutissimo e quello per l'H con interessantissimi fenomeni d'asma.

### III. — *Assorbimento delle sierose.*

È il più conosciuto e sperimentato ed anche il più utilizzato. La pleura, il peritoneo, il pericardio, la vaginale, l'aracnoide, le sinoviali, le guaine tendinee, come assorbono i prodotti delle loro esalazioni in condizioni normali, così assorbono nonchè i fluidi idrici ed oleosi ma anche i gas, sia in condizioni patologiche sia di esperimento.

Ricordo l'assorbimento del peritoneo per l'N., sperimentato da DEMARQUAY e LECOMTE, e la proprietà di provocare una più forte esalazione dei gas dal sangue ($O^2$, $CO^2$) specie dell' $O^2$ secondochè l'animale è a digiuno o no. Lo stesso DEMARQUAY tentò l'insuflazione dell'$O^2$ nell'idrocele in sostituzione della tintura di iodio.

Di recente (1898) MAGNOT nella cura dell'ascite tubercolare e della cirrosi epatica, insuflò nel peritoneo da 1 a 2 litri di $O^2$ che sarebbe quanto dire, calcolando il peso dei pazienti a 50 kg., una quantità di $O^2$ di mmc. 4 a grammo del peso corporeo.

Vediamo fin dove possiamo giungere nel coniglio e con quali benefizi e quali danni. Mi limitai alla pleura ed al peritoneo, e sovrattutto al peritoneo come il più utilizzabile nelle viste terapeutiche.

1. *Peritoneoemfisi.* — La capacità del peritoneo del coniglio determinata collo stesso metodo descritto per la sottocutanea, ci risultò uguale a cmc. 423 a pressione di 16 mm., non superata mai nell' insuflazione peritoneale del coniglio vivente, che eseguivamo a pressione di 10 mm. E cotal volume massimo di gas penetra in 10 minuti, in ragione cioè di cmc. 42. 3 al minuto.

Ogni insuflazione di regola fu di cmc. 1050, un volume di gas di un 600 cmc. superiore alla capacità peritoneale, che possiamo calcolare come la quantità assorbita durante la durata dell' insuflazione, escludendoci l'indicazione del manometro, che il gas potesse ripiegarvisi per solo fenomeno di compressione. Ecco senz' altro i risultati medi, distinti per gas, delle 65 insuflazioni peritoneali praticate in 7 conigli colla somma di 5 mesi di osservazioni e una totalità di gas insuflato di litri 42.

| Gas insuflato | Numero delle insuflazioni | In giorni | Peso medio del coniglio gr. | Totale del gas insuflato cmc. | Medie | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | del gas al giorno cmc. | d'ogni insuflazione cmc. | della durata della insuflazione in minuti | del gas insuflato per | | |
| | | | | | | | | minuto cmc. | grammo del peso del coniglio cmc. | minuto e gr. del peso del coniglio mmc. |
| Ossigeno . . . . . | 22 | 63 | 1 242 | 20 200 | 321 | 925 | 32 | 39 | 0,594 | 33,332 |
| Acido carbonico . | 9 | 35 | 1 415 | 9 470 | 278 | 1 052 | 23 | 53,5 | 0,726 | 38,311 |
| Idrogeno . . . . . | 6 | 22 | 1 008 | 5 430 | 246 | 905 | 23 | 51,7 | 0,687 | 48,759 |
| Azoto . . . . . . | 8 | 36 | 1 232 | 6 875 | 226 | 790 | 14 | 61,9 | 0,645 | 51,708 |

L'assorbimento va crescendo anche pel peritoneo dall' $O^2$ all' $CO^2$ all' H all' N, e quest'ultimo rappresenta l'estremo massimo, mentre per l'assorbimento sottocutaneo vi vedemmo l'H.

Comparativamente all' $O^2$ si ha:

$$O^2 :: 1 - CO^2 :: 1\ {}^1/_7 - H :: 1\ {}^1/_3 - N :: 1\ {}^1/_2$$

Le misure della circonferenza addominale tra prima e dopo danno questi risultati medi differenziali:

| | N | H | $CO^2$ | $O^2$ |
|---|---|---|---|---|
| Differenza in cm. in più tra la 1ª misura e le successive, prima dell' insuflazione | 2. 6 | 2. 6 | 1 | 2. 4 |
| Differenza in più tra prima e dopo l' insuflazione. . . . . . . . . . . . | 9. 4 | 9. 4 | 9. 4 | 11. 1 |

dai quali viene additato il fatto, che l'assorbimento post-insuflativo è maggiore per l' $CO^2$ e per l'ossigeno. Infatti è veramente sorprendente la rapidità colla quale, terminata l'esperienza, messo in libertà il coniglio, dileguavasi la timpanite carbonica peritoneale, mentre stentava apprezzabilmente di più per l' N e l'H. Un fatto degno di rimarco è la grandissima facilità colla quale l' N insuflato nel peritoneo passa nel tessuto sottocutaneo, fatto sorprendente anche per la sua intensità.

Dei conigli insuflati nel peritoneo ne morirono due, uno per l' $O^2$ dopo 1 mese dalla 1ª insuflazione, e ne aveva avute 12 con un totale di $O^2$ di 10 litri e un assorbimento medio per minuto e gr. di mmc. 25, 548, e l'altro coniglio per l' N dopo la 1ª insuflazione di cmc. 575, e un assorbimento per mm. e gr. di mmc. 22. 043.

Come già notammo, per la cute la tolleranza per l' $O^2$ e per l' $CO^2$ è

veramente cospicua, come può ciascuno di leggeri apprezzarlo dalle addotte cifre, se si provasse ad applicarlo al peso corporeo umano quando potessero realizzarsi, com' è presumibile, proporzionali proprietà assorbenti.

In ogni modo tengo a rilevare il nessun inconveniente della pratica insuflativa, abbenchè eseguita senza alcun avvedimento disinfettante nelle molteplici punzioni.

2. *Pleuroemfisi.* — Ci limitammo ai due soli gas del ricambio materiale: $O^2$ e $CO^2$.

Un pneumotorace unilaterale dai 20 ai 25 cmc., nel coniglio, del peso di 1400 gr. è tollerato senza rischi di vita. Con una quantità maggiore, insuflata con pressione superiore a 6 mm. del manometro, produce rotture del fragilissimo mediastino e nella conseguente bilateralità del pneumotorace si ha la morte del coniglio con convulsioni opistotone ed esoftalmo più violente ancora che nella fleboemfisi. Con 150 cmc. di gas si riempie tutto il cavo toracico colla massima compressione del diaframma, che volge la sua convessità in completa concavità.

Accertati questi due estremi, vitale e mortale dell'esperimento, procurammo di attenerci alle minime pressioni (2 e 4 mm.) e non senza incontrare, per cagione di queste, le occlusioni dell'estremo pleurale della cannula per sierosità o per il polmone, e il non infrequente pericolo della ferita di quest'ultimo, sempre fatale come pneumoemfisi.

Ecco senz'altro i resultali medi delle esperienze:

| Peso coniglio | Gas insuflato | In minuti | Per ogni minuto | Per gr. di coniglio | Per minuto e gr. di coniglio | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1396 | $O^2$ cmc. 194 | 38 | cmc. 5,105 | mmc. 139 | mmc. 3,65 | Morti |
| 1340 | $O^2$ » 118 | 48 | » 2,46 | » 88 | » 1,83 | Sopravissuti |
| 1260 | $CO^2$ » 378 | 18 | » 21,00 | » 300 | » 16,66 | Morti |
| 1560 | $CO^2$ » 140 | 9 | » 15.5 | » 89 | » 9,93 | Sopravissuti |

L'ossigeno è assorbito in quantità 5 volte minore all' $CO^2$.

Paragonando l'assorbimento pleurale mortale, colla fleboemfisi altresì mortale, si trova che mentre l' $O^2$ è 32 volte l'endovenoso, per l' $CO^2$ è soltanto 10 volte l'endovenoso.

### V. — *Assorbimento delle mucose.*

È notorio il potere assorbente delle mucose anche pei gas: indubitabilmente in prima linea di notorietà è la mucosa gastroenterica. Ma certo ben lungi dall'essere diffusamente apprezzato in tutta la sua im-

portanza fisiologica, e con tutta l'attenzione che merita sì da parte dei patologi che dei pratici, ai quali è nota la idrotionemia (intossicazione da idrogeno solforato) illustrata da SENATOR, e l'applicazione medica d'insuflazione intestinale di $CO^2$ commendata da EULEMBERG nella tisi polmonare, e l'insuflazione utero-vaginale dello stesso acido carbonico a scopo abortivo o sedativo od anche antizimotico.

Però è d'uopo riconoscere che cotali tentativi di gasterapia per la via delle mucose in genere, e dell'intestinale in ispecie, non sono arrivati nemmeno ad imporsi all'attenzione dei medici e ad una qualche simpatia del volgo, uso a ripetere smanie e dolori per poca aria circolante nell'intestino. Forse osta ancora il preconcetto di una pratica complicata di apparecchi chimici e insuflatori; ma ciò che a parer mio pure osteggia il prezioso espediente terapeutico dell'insuflazione intestinale, è la difettosa conoscenza dell'alto potere assorbente della mucosa enterica pei gas e gl'importanti effetti fisiologici.

1. *Enteroemfisi.* — Abbiamo determinato anzitutto la lunghezza e capacità dell'intestino nel cadavere di un coniglio del peso medio di 1400 gr. e tanto ad addome chiuso quanto ad addome aperto, onde rendersi conto dello svolgimento meccanico dell'insuflazione.

L'intestino misurava dal retto al piloro m. 4. 90. Insuflato ad addome aperto vi passarono cmc. 630 di gas (intestino retto 130; crasso cmc. 212, tenue 288), venendo discretamente disteso e assai presto in tutta la sua lnnghezza, sino entro lo stomaco.

Ad addome chiuso, disposto l'apparecchio ad una pressione massima di mm. 20 (recipiente insuflatore all'altezza di 80 cm.) occorse un'ora di tempo perchè penetrassero cmc. 500 ed in tal ordine:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Nei primi . . . | 15 | minuti con pressione di | 16 | cmc. | 150 |
| Nei successivi | 10 | id. | 6 | » | 160 |
| » | 35 | id. | 4 | » | 190 |

La circonferenza dell'addome crebbe di 2 cm.

Un comune catetere uretrale di gomma, di mezzano calibro, veniva regolarmente introdotto nell'intestino per un 22 cm. e fissato sempre allo stesso punto. L'insuflazione si praticava con pressione dall'apparecchio insuflatore di 10 mm. e si protraeva finchè il gas non sflatasse dall'ano, tenendo sempre conto del tempo e di tutte le oscillazioni del manometro.

*Enteroemfisi.*

| Gas insuflato | Numero delle insuflazioni | In giorni | Peso medio del coniglio gr. | Totale del gas insuflato cmc. | Medie | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | del gas al giorno cmc. | d'ogni insuflazione cmc. | della durata dell'insuflazione in minuti. | del gas insuflato per | | |
| | | | | | | | | minuto cmc. | grammo del peso del coniglio cmc. | minuto e gr. del peso del coniglio mmc. |
| Ossigeno . . . . . | 32 | 98 | 1 554 | 114 050 | 1 040 | 3 356 | 50 | 73.4 | 2,263 | 48,221 |
| Acido carbonico. . | 11 | 35 | 1 542 | 45 050 | 1 287 | 4 095 | 59 | 69.1 | 2,566 | 44,521 |
| Idrogeno . . . . . | 7 | 23 | 1 016 | 11 800 | 380 | 1 686 | 35 | 51.9 | 1,802 | 48,299 |
| Azoto. . . . . . . | 7 | 27 | 1 257 | 20 435 | 756 | 2 919 | 48 | 68.2 | 2,608 | 54,166 |

A parte la notevole differenza nella quantità dei gas insuflati, come da uno (H) a dieci ($O^2$) estremo minimo e massimo, l'assorbimento, guardando all'ultima colonna, apparisce cospicuo per tutti e 4 i gas con pochissima differenza (massima di 6 mmc.) dall'uno all'altro. All'estremo minimo sta l'$CO^2$, gli succedono, quasi a pari grado l'H e l'$O^2$, e all'estremo massimo sta l'N:

| | H | O | N | $CO^2$ |
|---|---|---|---|---|
| Differenza della circonferenza addominale in cm. tra la 1ª misura e le successive, prima dell'insuflazione . . . . . . . | 1 | 2,1 | 1,5 | 2,2 |
| Differenza tra la 1ª e dopo l'insuflazione . | 7 | 4,4 | 4,1 | 3,3 |

Le misure risentono della notevole differenza quantitativa dell'insuflazione.

Come rilevasi dalle medie delle singole insuflazioni, che nascondono notevoli esempi d'insuflazioni colossali, quali ad esempio, di litri 10 $^1/_2$ d'$O^2$, di 8 $^1/_2$ di $CO^2$, di 7 $^1/_2$ di azoto in tempo di 1 ora a 2 ore $^1/_4$, come a dire tanto gas da rappresentare 7 volte in cmc. i grammi del peso animale, cioè a dire 7 litri per un kg. del peso animale, e ciò in ragione di tempo dai 70 ai 120 cmc. al minuto.

Nessun coniglio perdemmo per le ripetute insuflazioni e, come indica la relativa colonna, ripetuta per il lasso da 1 a 3 mesi, spettando all'$O^2$ il termine più lungo, volendoci assicurare fin dove arrivasse la tolleranza o l'esaurimento dell'assorbimento senza riuscirvi pel tempo sperimentato. Però, come vedremo dagli effetti, per l'H e l'N non sarebbe stato possibile spingere le cose tanto più oltre.

Per potersi fare una giusta idea dell'assorbimento conviene dare uno sguardo alla quantità complessiva del gas insuflato e come potè andare ripartito al giorno in cmc :

| Quantità tolale del gas insuflato | | Sottocute | Peritoneo | Intestino |
|---|---|---|---|---|
| $O^2$ | 158 litri | cmc. 175 | 321 | 1040 |
| $CO^2$ | 87 » | » 379 | 278 | 1287 |
| H | 25 » | » 325 | 246 | 380 |
| N | 32 » | » 375 | 226 | 750 |

Da questo emerge che la maggior quantità di gas andò ripartito, per ragione di maggior tolleranza, nell'intestino.

Ma qui l'accordo cessa. Per l'$O^2$, dopo l'intestino viene il peritoneo, e ultimo l'assorbimento sottocutaneo: quindi I, P, C.

I tre gas d'esalazione si succedono invece: I, C, P, cioè il peritoneo sarebbe meno tollerante della cute, l'inverso cioè dell'$O^2$. E cotale è pur l'ordine che risulta alla ripartizione per mmc. e grammo: anzi in detta colonna emergerebbe addirittura il sottocutaneo anche su l'intestinale; ma è d'uopo osservare che all'infuori dell'$CO^2$, l'H e l'N mostrarono una gran lentezza a scomparire dal tessuto sottocutaneo, ma rimane il fatto che tutti e tre questi gas sembrerebbero come avere una distinta predilezione di tolleranza sottocutanea come se fossero anche quivi attratti perchè di quà dovessero eliminarsi. *(Continua).*

---

IV.

LABORATORÎ DELLA SANITÀ PUBBLICA

# La malaria di Grosseto nell'anno 1899 [1]

## Contributo epidemiologico e profilattico

pel Prof. B. GOSIO
Direttore dei laboratorî.

Già accennai ai punti fondamentali, che formano la base al nostro principio profilattico.

1. *Diagnosi precoce della forma malarica, vergine di trattamenti empirici.*
2. *Razionale sollecita e proporzionatamente energica chininizzazione, lungo la malattia estrinsecata.*
3. *Razionale e periodica chininizzazione, dopo la guarigione clinica.*

Svolgerò ora meglio questi concetti.

(1) Memoria pervenuta alla Redazione il 18 gennaio 1900.

1. La diagnosi della forma malarica deve essere fatta *al più presto possibile* coll'esame microscopico del sangue.

I preparati, al riguardo, devono sempre essere colorati; può essere tanto scarso il numero dei parasiti e tanto arduo il loro riconoscimento, da non doversi fidare di preparati semplici. Le forme giovanissime dei parasiti estivo-autunnali, p. es., sfuggono, se incolore, anche all'occhio più esperto ed attento; in tutti i modi, poi, il lavoro colla colorazione è reso più sollecito.

La tecnica al riguardo, anche per nostro contributo, è resa oggi talmente semplice e sbrigativa, che io ritengo, siano un paio di medici (se assistiti da infermieri capaci) in grado di corrispondere alle esigenze giornaliere di qualunque fra gli ordinari nostri nosocomi.

Per ogni sospetto malarico, si fa un paio di preparati a striscio; essi vengono poscia induriti per un minuto in una miscela di alcool ed etere etilici a parti uguali: quindi vengono abbondantemente lavati in acqua comune, fino alla completa eliminazione degli agenti fissatori; infine si asciugano con carta bibula, si coloriscono in 30 secondi di contatto con soluzione di bleu di metilene al borace (1) si lavano ancora e si esaminano. L'intiera manualità dura, al massimo, 3 minuti, per ogni preparato.

Contemporaneamente alle indagini microscopiche, si iniziano quelle sulla temperatura, che, per ogni malarico o sospetto, devono spesso essere prese di tre in tre ore. La curva termometrica, massime pei casi in cui la ricerca sul sangue deve limitarsi alla sola diagnosi e non può continuarsi oltre, è la sola guida sincera, per una razionale somministrazione della chinina e dà il mezzo per constatare l'efficacia dell'azione.

È della massima importanza, che l'infermo giunga al medico *al più presto e vergine di trattamenti empirici:* da una parte importa guadagnare il massimo tempo possibile, per cominciare la lotta contro i parassiti, dall'altra è necessario non vi sia stato alcun disturbo nella parabola normale dell'infezione, affinchè il medico acquisti sollecitamente tutti i criteri, che devono guidarlo nella sua condotta.

(Già vedemmo come spesso una pregressa chininizzazione renda molto difficile, talora anche impossibile il riscontrare i parassiti nel sangue e disturbi tutta la marcia tipica dell'infezione).

Qui le amministrazioni dovrebbero venire in efficace aiuto, col negare a mani inesperte l'uso del chinino, coll'*istituire sanatori* nelle località stesse, in cui centinaia d'operai affrontano il pericolo di cader vittime della malaria. Ne è tanto semplice l'arredo necessario, che non deve farsi luogo ad alcun sospetto di dispendiosità. Gli stessi casermoni della Chiocciolaia, della Cernaia, del Deposito allevamento cavalli possono, ad es., servire benissimo all'uopo; altro non occorrerebbe aggiungere, che il *medico esperto* e il *chinino.*

In tal guisa, gli infermi verrebbero curati *fin dai primi accessi febbrili,* vale a dire, quando più benefico riesce l'intervento, per gli ancor sostenuti poteri fisiologici dell'organismo ed, in particolare, per la maggiore validità, con cui si effettua l'assorbimento gastrico del rimedio. Sicchè il precoce intervento medico è già garanzia per una sollecita ed efficace cura clinica; ma, col troncare l'infezione, nei suoi primordi, essa diventa anche garanzia di più facile riuscita nella cura profilattica consecutiva, per le ragioni che già dicemmo.

---

(1) Borace gr. 5. — Bleu di metilene gr. 3. — Acqua distillata gr. 100.

Può darsi, che l'esame del sangue riesca, in una prima ricerca, negativo; l'ammalato allora si lascia in osservazione, *sempre vergine di trattamento specifico,* e si rifà la prova una seconda, una terza volta.

Con tre indagini, ad intervalli, al massimo, d'un giorno l'una dall'altra, se pur si tratta di malaria, si riesce alla diagnosi (a noi non accadde mai una sola eccezione); anche la curva termica, poi, viene in aiuto prezioso ed, in complesso, il quadro clinico si dischiude in modo più esplicito.

2. *Razionale sollecita e proporzionatamente energica chininizzazione lungo la malattia estrinsecata.* — Nella prima parte della presente relazione, venne già riferito sul trattamento metodico adottato, con successo, per le varie forme di malaria; sulla guida precisa della curva termometrica, la quale, ben interpretata, (a prescindere dalla ricerca diagnostica) rende quasi sempre superflua la *quotidiana* osservazione del sangue, si somministra la chinina in determinati punti della intermittenza o della forte remittenza: questo per esprimerci in modo generico. Quanto ai dettagli, la nostra copiosa raccolta di tabelle cliniche, porge ottimi ammaestramenti.

E divideremo le forme in due gruppi: 1° quelle che cedono ad una chininizzazione relativamente mite (terzane e quartane); 2° quelle che esigono una forte chininizzazione (estivo-autunnali).

Faremo ancora, per ognuno dei gruppi, due suddivisioni, cioè:

*a*) *forme terzanarie o quartanarie* e **b**) *forme multiple delle stesse infezioni* (*terzane doppie, quartane doppie, ecc.)*; *c*) *forme recenti delle estivo-autunnali* e ***d***) *forme inveterate delle stesse.*

Ad ognuno di questi sottogruppi corrisponde un'intensità diversa di chinizzazione, nella cura clinica.

In ordine decrescente, cioè da un massimo ad un minimo di esigenza, tali sottogruppi starebbero così:

1° Febbri estivo-autunnali recenti;
2° Id. inveterate;
3° Quartane e terzane multiple;
4° Quartane e terzane genuine.

Non si può, qui, stabilire, una regola generale, per ciò che si riferisce alle dosi terapeutiche necessarie; tornano, qui, presenti le classiche vedute della clinica di Roma sulle differenti ragioni di perniciosità e sulla necessità di distinguere al riguardo caso da caso.

I nostri quadri, ad ogni modo, insegnano, che le febbri estivo-autunnali recenti cedono di solito a 7 grammi di chinina, ben distribuiti negli intervalli relativi (2-2-1-1-1) e che quelle inveterate richiedono di chinina in ragione inversa della loro età; il caso CAVICCHI ad esempio (vedi tabelle cliniche) un vecchio recidivo, il quale fu seguito per oltre due mesi, dimostra eloquentemente che a volte si possono in dette forme troncare gli accessi con le stesse dosi richieste dalla terzana e quartana (1). Tuttavia

(1) Le forme inveterate possono avere bensì la probabilità di cedere ad un trattamento più blando: per brutto compenso, però, si rischia d'ottenere solo una parte dell'utile, vale dire solo quella relativa al bene personale dell'individuo: quanto al beneficio collettivo, resta sempre il pericolo (conseguenza delle recidive) che si mantengano, per un certo tempo, nel sangue quelle forme parassitarie pronte per lo sviluppo sessuale nell'organismo delle zanzare e contro cui la chinina riesce inefficace. Di qui la necessità di opporsi, per quanto si può, alle prime recidive malariche.

interesserebbe raccogliere molto maggior numero di dati riguardo a queste forme inveterate, in cui naturalmente, non vorrei comprendere la cachessia palustre, che non si può dir più *febbre malarica*, ma conseguenza ultima di essa.

Gli stessi quadri dimostrano, poi, che pochi grammi 1-2, rispettivamente dati 6-7 ore prima della calcolata insurrezione febbrile bastano per troncare le terzane semplici, doppie e la guarigione, anche senza ulteriori interventi, si dimostrò, in qualche caso, definitiva.

Per la quartana, non trovammo a Grosseto opportunità ad una sufficiente critica sperimentale: furono troppo pochi i casi venuti al nostro studio e di questi pochi non tutti, per ragioni indipendenti dalla nostra volontà, poterono seguirsi per un tempo sufficiente. Ad ogni modo, essa si può, dal lato della chininizzazione, avvicinare alle terzane con qualche aggravante a suo carico, per essere meno benigna.

In complesso, poi, nello scandaglio in grande che col dott. PIZZETTI ebbimo occasione di fare su tutti quei casi, che dovevano convenientemente prepararsi per una efficace profilassi consecutiva, notammo l'opportunità di abbondare alquanto sul predetto trattamento; sovratutto le estivo-autunnali di recente infezione, per maggior garanzia contro una prematura ricaduta, esigono qualche dose di chinina in più, da somministrarsi ancora nei primi due o tre giorni di convalescenza. Si tratta, insomma, di fissare bene la guarigione clinica protraendo la chininizzazione quotidiana per quanto lo permettono lo stato e le esigenze varie dell'infermo.

La chinina (cloridrato o bisolfato) fu quasi sempre somministrata *per os* con accompagno di abbondante limonea cloridrica. In parecchi casi di scarso assorbimento gastrico si potè, con vantaggio, ricorrere alle iniezioni ipodermiche od intravenose, avvertendo, che, per tali vie, le dosi si possono rispettivamente ridurre a metà, talora ad 1/4, con garanzia di efficacia.

A proposito del trattamento clinico, vorrei ancora, nel modo più esplicito, sconsigliare il metodo, da molti pratici ancora seguìto, di chininizzare il malarico, non appena a loro si presenta. Una tale incondizionata applicazione del chinino, sol perchè si è fatta diagnosi di malaria, è talora causa di tutte le deplorevoli conseguenze, che si osservano per detta infezione; la più alta febbre, la sindrone più impressionante non devono autorizzare la chininizzazione, prima di un completo orientamento sulla diagnosi e sulla grafica febbrile, a meno di quelle necessità, che in casi estremi, s'impongono, acquistando sovratutto un significato morale.

Più che si può, la chinizzazione deve essere sollecita; ma, non per questo, deve cessare di essere razionale: prima conviene orientarsi sulla natura parassitaria e sull'ordine degli accessi: in singoli casi è anche bene attendere il ripetersi di questi ultimi, per acquistare criterî sul periodo di loro comparsa e sugli eventuali anticipi. In parecchie terzane vidi ripetersi gli accessi, ognuno con 3-4 talora anche con 5 ore di anticipo sul precedente: e ciò naturalmente fu di guida per l'applicazione terapeutica al suo giusto punto.

Io non posso e non debbo dilungarmi oltre, in un campo, in cui, da sommi clinici fu già raccolta ampia messe di classici contributi; solo devo, come cultore dell'igiene, ancora insistere, che il capitolo della malaria va oggi intieramente rifatto con orientazione verso un solo punto

« la bonifica » (1), che perciò tutto il materiale prezioso e utile, che già si possiede, va manipolato con indirizzo verso quel punto, vale a dire con indirizzo igienico; ed infine insistere, affinchè sia organizzato sotto forma di disciplina ospitaliera definitiva e pratica, ciò, che, in buona parte, oggi esiste soltanto come speculazione scientifica.

3. *Razionale e periodica chinizzazione dopo la guarigione clinica.* — Dopo il già detto, è quasi superfluo ancora ricordare, che la parola « recidiva » significa, per noi, soltanto un fatto clinico legato ad un residuo d'un'infezione non completamente spenta. Mentre è così chiaro in teoria tale concetto, in pratica s'incontrano difficoltà notevoli, per un apprezzamento rigoroso dei singoli casi. Uno studio, scevro, in modo assoluto, di equivoci, si potrebbe, al riguardo, soltanto fare, ove malarici di *prima infezione* venissero trasportati in terreno assolutamente immune e quindi seguìti per lungo tempo, con esatte ricerche microscopiche del sangue. Una così favorevole occasione, però, ben di rado ci viene offerta: anche i numerosi operai, che, al finire dei lavori, in terre e stagioni pericolose, si recano ai monti, rappresentano casi troppo sparsi, epperciò di difficile sorveglianza medica nel senso da noi inteso.

Studiando invece le recidive in località infetta, urtiamo, per lo più, contro lo scoglio della difficoltà di discernere, se trattasi di vera recidiva, o non piuttosto di una *nuova infezione.* In singoli casi, il dubbio è facile a togliersi, per la differenza del reperto (ad es. un infermo già guarito di terzana, che si ripresenta coi parassiti di un'estivo-autunnale o viceversa . . . . .); negli altri casi, a stretto rigore, non sarebbe possibile conchiudere, se non in via di probabilità. Cotali incertezze, peraltro, non hanno, nel nostro caso, che un'importanza teoretica e trovano conveniente riparo: 1° perchè le nostre deduzioni emergono da un gran numero di osservazioni; 2° perchè si computarono come recidivi soltanto i casi, in cui l'accesso, supposto recidivale, fosse avvenuto entro cinque mesi dalla pregressa guarigione; 3° perchè, di fronte ai casi curati ne stavano moltissimi altri lasciati a sè e che, perciò, fungevano da opportuni controlli. Si tratta insomma di leggi a basi di grandi numeri e di molti confronti, come si esige per un'applicazione pratica.

* * *

Ciò posto, il nostro piano d'azione, circa la profilassi delle recidive, si delineava molto bene, nel duplice intendimento: 1° di determinare, in media, quanto tempo dura la pausa nei malarici delle varie forme clinicamente guariti e poi lasciati a sè; 2° come si comportano comparativamente gli altri malarici, che, dopo la guarigione, vennero sottoposti alla cura profilattica.

Le indagini della prima serie servivano anche a ricuperare gli opportuni criteri per quelle della seconda.

(1) Generalmente il concetto di *bonifica* è collegato con quello di *lavorazione della terra,* nella ormai radicata ipotesi, che l'infezione malarica trovi sua genesi nel terreno: in omaggio alla moderna dottrina, noi dobbiamo anche ammettere una bonifica a base di pura terapia: alla *cura del terreno,* che agisce togliendo un substrato utile alla vita delle zanzare in genere, noi sostituiamo la cura definitiva dei malarici, che agirebbe togliendo alle zanzare il modo d'infettarsi e quindi d'infettare; ma di ciò diremo meglio in seguito.

Si vide, pertanto, che tutte le terzane validamente troncate colla misura già esposta non davano, *di regola*, luogo a recidiva entro 15 giorni dall'avvenuta guarigione; in qualche raro caso la recidiva subentrò in 12ª giornata; *mai prima;* sicchè, per le terzane, seguendo anche il consiglio di KOCH, si stabilì una chinizzazione profilattica a decadi; e, a titolo di prova, la si protrasse per due mesi. Gli ammalati dovevano dunque prendere, in tutto, 6 grammi di chinino, 1 ogni dieci giorni per due mesi consecutivi

Analogo comportamento avevano le poche quartane, su cui potè cader la nostra osservazione, benchè la cura clinica offrisse qualche maggiore difficoltà.

Riguardo alla profilassi, vennero pertanto trattate nello stesso modo.

Le estivo-autunnali presentavano, invece, pause molto più brevi: quelle di prima infezione recidivavano quasi sempre entro la 2ª settimana dalla guarigione clinica e non poche al termine della prima. La chininizzazione a decadi, tentata per parecchi casi, si mostrò qui insufficiente, ad eccezione di una forma molto inveterata (caso Cavicchi).

Buoni risultati si ebbero con una chininizzazione, ogni 5 giorni, per il 1° mese dall'avvenuta guarigione clinica, ed ogni 8 pel 2° mese. In tutto, sarebbero, dunque, circa 10 grammi di chinino per ogni cura.

Riservandomi, come già dissi, di tornare in argomento col dott. PIZZETTI, espongo in un prospetto i casi finora sottoposti, e con successo, a tali metodi preventivi:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Febbri malariche trattate 126 | Terzane 85 . . . | Di nuova infezione 76 | doppie 46. |
| | | | semplici 30. |
| | | Recidive 9 . . . . | doppie 5. |
| | | | semplici 4. |
| | Quartane 3 . . . | Di nuova infezione 1. | |
| | | Recidive 2. | |
| | Estivo-autunnali 38 | Di nuova infezione 35. | |
| | | Recidive 3. | |

Degli 85 terzanari, uno solo (Mancianti Vittorio) si ripresenta malarico verso la 4ª decade, dal cominciamento della cura. L'esame del sangue fa però subito rilevare una grande quantità di parassiti estivo-autunnali. Trattandosi di una infezione diversa, non si può qui parlare di un insuccesso profilattico; perciò non vien tolto alcunchè alla speranza di poter avere completa ragione della terzana, con un trattamento a decadi.

Il caso, però, si presta per altre considerazioni ed anzitutto per questa, che, chininizzando per decadi, non si preserva neppure dalle nuove infezioni.

Un po' meno favorevoli furono i risultati della profilassi contro le recidive estivo-autunnali, o, almeno, essi danno adito a qualche dubbio. Infatti, dei 38 casi curati, 4 si ripresentarono, dopo vario periodo, ma a cura finita, con febbre e con analoghi parassiti nel sangue. Qui, naturalmente, non si può decidere, se si tratti di recidive o di reinfezioni, poichè gli infermi continuarono a rimanere in luoghi pericolosi. Tali incertezze scompariranno quando si estenderà la cura nell'intermittenza epidemica, quando cioè sarà cessato il pericolo delle infezioni dall'esterno. Ma, in tutti i modi, con un'opportuna ripresa della cura, si riesce a ridurre anche le eccezioni ad un *minimum* insignificante.

Oltre ai casi raggruppati in questa statistica, ve ne sono parecchi

altri; essi figurano come prove di altri metodi analoghi; ma si lasciano male comprendere sotto una legge, sia pel vario risultato conseguito, sia per il relativo scarso numero.

Risulta pertanto chiaro, che il trattamento dei malarici, di fronte al còmpito di preservarli dalle recidive, cioè di portarli a guarigione stabile, oltrechè ad esigenze sanitarie, deve, il più possibile, soddisfare anche ad esigenze economiche. Si tratta, insomma, di aver ragione completa del processo infettivo, col minimo spreco di chinino (1). Procedendo in base al *minimum*, che, per le prove fin'ora fatte, ci risulta efficace, la cura completa delle terzane e quartane importerebbe da lire 0. 75 a lire 1 per malarico; quella delle febbri estive-autunnali circa lire 1. 45 (Si suppone qui la chinina-cloridrato a prezzo di catalogo). Indagini ulteriori dimostreranno, poi, se tali minimi si possono ancora ridurre, come pare, con una più opportuna distribuzione delle dosi lungo la malattia e nella convalescenza; ma la questione economica ha per ora un'importanza affatto secondaria; a noi premerebbe anzitutto dimostrare in modo assoluto un principio: che cioè « *una guarigione radicale di tutti i malarici d'una data regione significa, per sè sola, bonifica di questa regione.* » E all'uopo, qualunque metodo può adottarsi, purchè sia efficace e tollerabile.

Il nostro, testè proposto, ci pare, sotto parecchi rapporti conveniente: e può ancora aumentarsene la garanzia con una più generosa e più protratta chininizzazione.

Se poi, come è dato sperare, con esso si riesce a render sana una località malarica, sarà ovvio apportarvi tutte le ulteriori possibili modifiche, anche nell'interesse economico.

***

Nello stato odierno della scienza, consimili esperimenti, se fatti a dovere, hanno anche un importante valore di controprova: essi offrono criteri certi, per giudicare, se la moderna teoria del reciproco pericolo, che esiste fra zanzara e uomo, nell'infezione palustre, sia esatto. La nozione, che i parassiti malarici umani non possano esistere, all'infuori della nostra specie e di determinate specie di zanzare, è fin'ora puro frutto di una relativa convinzione scientifica, non di una persuasione definitiva: così si ammette, solo perchè non riuscì ancora ad alcuno di rintracciare detti parassiti in altre forme vitali. Non siamo, vale a dire, completamente al riparo da sorprese.

Anche taluni fatti epidemiologici, su cui sarebbe lungo discutere, non trovano, nelle moderne vedute, sufficiente spiegazione; oppure, per spiegarli, conviene ricorrere a troppe sottigliezze logiche. In coerenza colle

(1) In queste cure, il chinino può essere somministrato in diversa forma; è sempre uno stesso nucleo alcaloideo che agisce: ma, fra i diversi composti, esistono differenze in percentuale dell'elemento attivo, grado di tollerabilità e prezzo commerciale. Col scegliere il cloridrato e bisolfato, noi mirammo a conciliare le diverse esigenze pratiche.

Il chinino può poi sostituirsi con altri farmaci, purchè il loro uso non torni troppo sgradevole agli infermi.

Fin dallo scorso anno, a Roma ed a Maccarese noi abbiamo fatto prove col bleu di metilene in unione colla noce moscata. Ma gli infermi si mostravano in generale poco disposti a prenderlo, per i disturbi a cui espone, sovratutto di stomaco. Tuttavia, in singoli casi, il bleu di metilene può rendere preziosi servigi: così quando è controindicato l'uso della chinina.

moderne vedute, sarebbe ad esempio ovvio riscontrare fomiti gravissimi di malaria negli ospedali delle regioni palustri, ospedali, che, di continuo, accolgono malarici d'ogni stadio e d'ogni forma. A parte l'interpretazione, che verosimilmente avrebbe dovuto, prima, propendere per un concetto di contagiosità della malaria, dati di fatto, al riguardo, avrebbero dovuto coll'osservazione secolare, acquistarsi in gran copia. Invece, non abbiamo a nostra notizia alcunchè di positivamente accertato. All'ospedale di Grosseto non manca alcuno dei fattori per una dimostrazione evidentissima d'un tale asserto: molti malarici, molti costretti. non per malaria, all'ospedale, molte zanzare, anche anofeli (i migliori esemplari delle cui *larve* vennero riscontrati verso la metà di agosto nel giardino interno dell'ospedale). Con tutte queste condizioni, la malaria non ha nell'ospedale e nei suoi pressi fatto quel numero di vittime, che era da attendersi Non mancarono casi di nuova infezione ben accertata, sia nelle suore, sia negli infermieri. È una statistica però non abbastanza significante, e ciò toglierebbe un po' di valore ad altre constatazioni più sopra riferite. Ancora: non poche località, in cui, per l'addietro, dominò la malaria oggi ne sono libere, senza sufficiente spiegazione. La Germania, offre in proposito, qualche esempio: in parecchi punti sono rimasti gli stagni, sono rimasti gli anofeli; vi sono le persone; la temperatura, per lunghi periodi, è più che sufficiente, per lo sviluppo del fenomeno; eppure la malaria, che prima infieriva, oggi è scomparsa. Niente di improbabile, che ciò sia da riferirsi ad un sistema razionale di cura definitiva dei malarici, per cui potremmo avere, qui, un esempio incoraggiante di quei sistemi di *bonifica umana*, che già menzionammo, per contrapposto della *bonifica terrestre* e che, anche per la profilassi sociale, ci si presenta ricco di promesse. Per altro, questi esempi di bonifica avrebbero avuto luogo in epoche, in cui non si conosceva il modo di propagarsi della malaria. perciò, a prescindere dalla cura degli infermi, non si agiva con speciali propositi verso un fine marcato; conseguentemente lasciano qualche dubbio nelle relative interpretazioni.

Nella mancanza di elementi diretti, si ricorre adunque agli indiretti.

Se così stanno le cose, come vengono dalla moderna dottrina esposte, deve tornare di bonifica assoluta, nelle regioni malariche, qualunque dei mezzi che mirano alla *sicura protezione dalle zanzare o a toglièr loro la possibilità di succhiar sangue malarico.*

E qui vengono i varî problemi che mirano alla distruzione delle zanzare o ad allontanarle dall'uomo con fitte reti, o ad evitarne le punture, con acconcia salvaguardia delle persone, o ad isolare i malarici o a risanarne completamente il sangue, sistemi tutti, al cui studio, anche in Italia, si portarono già varî contributi. Di fronte ad un'azione profilattica in grande, provvido sarebbe poterli tutti applicare, quando si fosse certi, che i difetti dell'uno fossero compensati da corrispondenti vantaggi degli altri: ma l'aspetto dei singoli problemi è tale, che le relative soluzioni rischiano di essere tutte manchevoli dallo stesso lato, perchè tutte esigono un estremo rigore di messa in pratica Così stando le cose, viene, da una parte, il pensiero che volendo far troppo, si rischi di ottener meno, dall'altra il consiglio di prendere di mira uno solo dei problemi, quello che meglio si presta per una soluzione definitiva. Se, come crediamo, l'epidemiologia della malaria ha ragione di basarsi sull'equazione « *zanzara + uomo malarico = malaria* » e se, come speriamo, l'equazione resterà, sostanzialmente, sempre così semplice, la soluzione più ovvia parrebbe quella di sopprimere il 2° termine, col curarne la gua-

rigione assoluta. Infatti troviamo, qui, già un prezioso aiuto nella necessità che, sovratutto nei primordî dell'infezione, il malarico ha di ricorrere al medico, sicchè la lotta viene ad essere contro un nemico *per tempo segnato;* ed in definitiva tutto si ridurrà ad avere dei medici curanti ben istruiti sul da farsi.

Pertanto, ritengo utilissimo l'estendere, nel senso di un vero tentativo di bonifica, le prove, che riuscirono in un primo passo promettenti.

A rigore, parrebbe più conveniente agire, all'uopo, in un distretto malarico libero di *movimenti migratori*, che possono, per se soli, in parte, compromettere l'esito delle indagini.

Così, riterrei convenientissimo scegliere un *isolotto malarico*. Ma, per quanto riflette il caso nostro, la lunga permanenza a Grosseto, l'esserci ormai affiatati con quasi tutti i malarici di quest'anno, l'aver in proposito guadagnato un certo ascendente morale, che ritengo indispensabile in siffatto genere d'intraprese, tutte queste condizioni rappresentano un ottimo orientamento, per Grosseto, e per la sua maremma; sicchè io consiglierei, per ora, di non abbandonarla.

In città, il compito si affaccia con una discreta agevolezza, per la benefica influenza, che può esercitare il medico curante sui malarici e sulle loro famiglie, con cui è in continuo contatto.

Si fu in grazia di tali condizioni, che si potè, nell'indirizzo profilattico prescelto, far passi vantaggiosi e sicuri. Pei dintorni, invece, occorrerà organizzare un po' il servizio di diagnosi ed eventualmente d'assistenza. Siccome, per buona fortuna, il Ministero della guerra esercita, su molte delle zone critiche, autorità, si potrà agire di comune accordo, nell'interesse sanitario di tutti gli operai addetti a quei lavori e del principio igienico da noi sostenuto. Approfittando già dell'ormai incominciata intermittenza epidemica, si dovrà mirare a *presentare la pianura grossetana, alla ventura stagione malarica, più che si può esente da recidivi.*

Il risultato, può, è vero non corrispondere *pienamente* alla teoria, per le difficoltà, che si incontrano (sovratutto ai confini del centro d'azione), ad eliminare, in modo assoluto, le recidive; si avranno anche qui le cause d'errore proprie di tutte le indagini sperimentali. Un criterio evidente di massima, ad ogni modo, sarà, in pratica, facile ad acquisirsi.

L'esperimento richiede poco più d'un anno di lavoro; dopo il qual tempo si potrà, senz'altro, conoscere, se il risultato è positivo o negativo.

Nel primo caso, si estenderà poi ad altre regioni infette, importando, nella questione della malaria, molto distinguere località da località, condizione da condizione.

Le spese, per tali prove riguardano l'incarico da darsi a *medici ben istruiti nelle ricerche microscopiche del sangue*, alla provvista di *buon* chinino, ed al servizio d'informazioni, il quale verrebbe, nel nostro caso, ad assumere la stessa importanza, che la *notificazione dei casi* nella profilassi contro le malattie esotiche, nell'intento, specialmente di *disinfettare* le sorgenti malariche.

Da quello che si è esposto, torna del resto facile arguire quale sia il genere di lavoro da compiersi nella maremma grossetana, per aver ragione di tutti i focolai malarici, in maniera da renderne immune la stessa maremma per le venture stagioni.

In massima, e per ora io riduco il *da farsi* alle seguenti disposizioni:

1. Organizzare un servizio d'informazioni e d'inchiesta, onde venire a precisa conoscenza di ogni persona sospetta di albergare resti di una pregressa infezione malarica.

2. Identificazione di ogni caso, con un rigoroso esame microscopico del sangue.

3. *Curare radicalmente* le varie forme di malaria, fino ad essere sicuri della guarigione igienica.

Questi còmpiti, evidentemente, non possono essere affidati a qualunque medico: occorrono *abili microscopisti* e qualche medico pratico della località ove è da spiegarsi l'azione. I microscopisti dovrebbero, con diligenti esami, accertare le diagnosi e disporre per la cura, registrando accuratamente tutti i casi e prendendo i dovuti appunti, per poterli ad ogni evenienza e ad ogni dubbio rintracciare con facilità, rendersi conto dello stato di salute, ripetere gli esami del sangue e tener dietro al progresso della cura. Per quest'ultima io sono poi d'avviso di non affidarsi alla buona volontà degl'infermi: essa dovrebbe invece far parte del còmpito della Commissione, la quale, all'uopo, deve tenersi in continuo rapporto con i sorveglianti e con tutti quegli impiegati che, per indole del loro ufficio e coltura intellettuale, sono in grado di rendersi conto del servizio ed apprezzare l'importanza della lotta profilattica che ci sta a cuore.

La Commissione dovrebbe sopratutto invigilare nelle epoche di affluenza degli operai ed impedire che vengano assunte al lavoro persone sospette, finchè non sono in grado, a giudizio dei tecnici, di presentare *una patente netta* Gli è qui che il Ministero della guerra potrebbe venire in efficace aiuto per il vasto territorio sottoposto alla sua giurisdizione. La miglior garanzia, da quanto ho potuto vedere, verrebbe da un servizio di *schede-libretti* da consegnarsi a tutti gli operai all'atto della loro accettazione e della visita medica, e da presentarsi a richiesta dei sanitari o di quelle persone in genere cui spetta la vigilanza. Per ogni cura clinica sollecita, nei punti più critici, riterrei conveniente di ridurre ad uso temporaneo di sanatorî qualche locale, che oggi funziona come dormitorio. Detti sanatorî, così semplicemente e con minima spesa costituiti, servirebbero poi anche come centro di osservazione e come dispense di chinino, per le cure profilattiche obbligatorie, da estendersi a tutti gli operai dichiarati pericolosi.

Le misure che si riferiscono ai dintorni di Grosseto, ove c'è la così detta popolazione emigrante, sono senza dubbio le più irte di difficoltà; nè si possono tutte prevedere: il valore numerico di questa popolazione, però, non è molto elevato, nè la località eccessivamente estesa. Se i medici, nei giorni critici, permangono sul posto, sono in grado di attendere bene al servizio di corrispondenza e di sorveglianza.

In città il còmpito si affaccia molto facile per la fissità del domicilio degli abitanti e per lo stesso interesse più sentito di rimettersi ai consigli del medico curante; ma già fin d'ora si può dire, come effetto del sistema profilattico iniziato, che entro le mura, il numero dei recidivi fu ridotto ad un minimum, per l'addietro non mai osservato.

*
* *

Se s'intraprendono le ricerche già nell'intermittenza epidemica, ciò che credo utilissimo, sia per risparmio di tempo, sia per meglio e subito orientarci su un periodo non ancora ben noto nel suo vero carattere, la cura profilattica di tutti i recidivi reperibili nel territorio di Grosseto *dovrebbe essere esaurita* (almeno come lavoro d'intrapresa) *non più*

*tardi del finire di maggio;* sicchè, calcolando un mese per tutte le indagini di orientamento ed un paio di mesi per la chinizzazione periodica, *risulta necessario iniziare l'azione non più tardi del marzo.*

In pari tempo, in tutta la località di azione, *deve proibirsi l'uso empirico del chinino, per modo che ogni chinizzazione abbia ad effettuarsi solo coll'intervento dei medici incaricati del servizio.*

Terminato il lavoro, importa valutarne i primi effetti: a cominciare pertanto dal momento critico, che, verosimilmente, cadrà anche quest'anno nel mese di giugno, bisogna tener dietro a tutti gli eventuali casi di nuova infezione, che avessero a svilupparsi, farne una statistica accurata ed apprezzarne l'entità, non solo in rapporto agli anni precedenti, ma anche e specialmente in rapporto a quest'anno stesso, per regioni malariche limitrofe non comprese nel raggio dell'azione profilattica intrapresa.

Di fronte, poi, ai casi di nuove infezioni, la prospettiva di un successo igienico si presenta più lusinghiera, per la facilità di poter evitare le recidive, prima della comparsa di quelle forme parassitarie, che servono ad infettar le zanzare.

Un piano dettagliato e più preciso di lotta potrà solo formularsi dopo un discreto soggiorno nella località. Ed io nutro speranza, che la direzione di Sanità, come vorrà facilitare la soluzione di tutti i problemi oggi scaturiti in Italia, come frutto delle più nobili iniziative, non vorrà trascurare anche il nostro compito in parte già iniziato con favorevoli augurii. Noi vi diamo per ora il carattere di un esperimento in grande, premendoci ancora il definire bene quali ne sono i pregi, i difetti, le condizioni del successo. Avverto però che esso non ha alcuno di quei lati sgradevoli che bene spesso le esperienze rivestono, cioè di concedere, senza altre preoccupazioni, il solo tributo alla scienza speculativa. Qui, tutto si riduce a *curare bene gli infermi,* ciò che, se anche non avesse altri benefici, avrebbe già sempre quello di *soddisfare ad un dovere.*

Nel chiudere queste pagine, oltrechè una viva riconoscenza al professor Koch ed al comm. Santoliquido, Ispettore generale della sanità, per i preziosi consigli, e per avermi posto in favorevole condizione di approfondirmi in uno studio, da cui tanto profitto può al nostro paese derivare, sento il dovere di esprimere i più caldi ringraziamenti al prefetto di Grosseto, al sindaco cav. Ponticelli, all'ufficiale sanitario dott. Pizzetti, ed al presidente della Congregazione di carità avv. Valeri. L'opera cortese di questi egregi funzionari corrispose a dovizia all'interesse ed all'aspettativa nostra e debbo segnalarla come un'efficace cooperazione in tutte le nostre indagini. Con pari franchezza, non posso tacere del modo, con cui piacque a taluno dar giudizio sulla nostra partecipazione ad uno studio, che può avere tanto svariati indirizzi e che, per venire a qualche *effetto veramente utile,* dovrebbe ancora occupare molte menti e molte braccia. A meglio spiegarmi, cito (volentieri senza commenti) un breve passo della pubblicazione del prof. GRASSI: *Le recenti scoperte sulla malaria esposte in forma popolare.* A pagina 25 il GRASSI dice: « il KOCH già da parecchie settimane prima di Pentecoste, si « trovava a Grosseto (vicino a Roma) d'onde si recava esso medesimo o « mandava a visitare, non so a quale scopo, Maccarese, dove noi lavora- « vamo: egli doveva necessariamente essere stato informato dal profes-

« sore GOSIO, che i risultati, a cui noi eravamo giunti, dovevano consi-
« derarsi come molto serii » (1).

..... Veramente, io non ho mai sentito la necessità di dare al KOCH informazioni simili, ma, ad ogni modo, chiunque legga bene la pubblicazione del GRASSI, che in gran parte ha spiccato carattere polemico, si persuade facilmente, esserci, in dette frasi, tanto, da lasciar male interpretare un mandato, che ritengo altamente onorifico e che accolsi e compii con sincero entusiasmo. Per conto mio personale, però, io mi dichiaro già ampiamente soddisfatto delle prove di fiducia e di stima, che mi vennero, anche pubblicamente, da uno scienziato, a cui, ed alla cui scuola, il mondo, salvo poche e ben giustificate eccezioni, riconosce i più grandi servigi resi all'umanità sofferente.

Roma, gennaio 1900.

## ALLEGATI.

Completerebbero la presente relazione i seguenti allegati:

1. Le tabelle cliniche riassumenti in schemi grafici il risultato degli studi fatti sui malarici dell'ospedale, dal 24 aprile al 10 agosto.
2. Un cartogramma rappresentante la marcia dell'endemia malarica, per quanto ci fu possibile seguirla, nella città di Grosseto.
3. Una collezione di zanzare raccolte periodicamente nelle principali case della città, nel periodo più critico, dall'agosto all'ottobre.
4. La raccolta dei dati relativi alla profilassi delle recidive pei malarici della città (quaderni e schede individuali contenenti il questionario anamnestico).
5. Collezione cronologica dei preparati del sangue relativi ai malarici studiati.

Questo materiale, che, per ragioni facili a comprendersi, non può tutto figurare nella presente pubblicazione, può consultarsi nei laboratori della sanità pubblica.

*
**

*Allegato n. 1.* — Nelle tabelle cliniche risulta la curva febbrile, il trattamento curativo ed il reperto microscopico giornaliero del sangue.

Ne riporto nelle annesse tavole alcuni esempi.

I vari segni convenzionali hanno le seguenti corrispondenze:

Il grosso segno nero triangolare indica parassita adulto della terzana; quello piccolo indica parasita giovane della terzana: la combinazione dei due segni indica la presenza simultanea di due generazioni di parasiti terzanari, ovverosia una *terzana doppia*.

Il segno circolare crociato indica parassita anulare: nella massima parte dei casi esso corrisponde a forme parassitarie adulte delle febbri estivo-autunnali (tropiche dei tedeschi).

Talora anche le terzane mostrano nel sangue degli anelli grossi, che

---

(1) NB. Già fin dall'agosto 1898 avevo scelto Maccarese come un punto fisso di osservazioni sistematiche, le quali furono poi periodicamente continuate per circa un anno

sono gli stadi più giovani dei sopracitati parassiti: se ne distinguono peraltro con somma facilità, dappoichè nelle febbri estivo-autunnali il reperto anulare si mantiene lungo tutto l'accesso (l'unica differenza fra stadio e stadio si trova nella varia grandezza degli anelli parassitari), laddove nelle terzane o tardi o tosto od anche contemporaneamente spiccano le forme più adulte.

I segni circolari senza croce, grandi e piccoli, indicano rispettivamente parassiti mediani e giovanissimi delle estive-autunnali, di cui sono specifici.

Il segno ✻ equivale a riscontro di parassiti in sporulazione.

Il segno ◡ indica presenza di semilune, che rappresentano lo stadio più avanzato del ciclo agamico (ciclo umano) dei parassiti estivo-autunnali. L'ulteriore loro sviluppo si osserva nelle zanzare (ciclo sessuale), da cui si rigenera il materiale infettivo pel ciclo umano. Riguardo alla maggiore o minore abbondanza del reperto, è da tener presente, che uno solo dei vari segni equivale a scarso reperto; due segni indicano reperto discretamente abbondante; tre indicano un reperto copiosissimo.

Il segno ■ indica i parassiti delle febbri quartane.

*Allegato n. 2.* — Nel cartogramma epidemiologico indicante il progresso dell'endemia malarica in Grosseto (dal giugno al 31 dicembre 1899) ogni segno rosso indica un caso di febbre estivo-autunnale; i segni bleu indicano casi di terzana; i circoli crociati indicano quartane. La progressione numerica indica l'ordine con cui i vari casi si sono verificati. In tutto questo quadro statistico figurano soltanto i casi di *nuova infezione*; non si tenne conto delle numerose recidive, in cui spesso, alla sola anamnesi, non era facile assodare ove l'infezione primitiva fosse stata acquisita.

È interessante l'aggruppamento di molti casi fino a costituire dei focolai specifici.

*Allegato n. 3.* — La raccolta di zanzare è divisa in 100 bottigliette. Ognuna di queste porta scritta la data dell'indagine, la casa a cui si riferisce ed il reperto del contenuto.

*Allegato n. 4.* — Il notiziario relativo alla profilassi delle recidive dà i risultati fino al 31 dicembre 1899; per non pochi malarici essi possono considerarsi come definitivi poichè l'inizio della cura rimonta a data tanto remota, da giustificare il battesimo di guarigione stabile. Per altri, il periodo d'osservazione è ancora troppo breve e, quantunque abbiamo passato già il termine critico in paragone di numerosi controlli, pure conviene fare le debite riserve, prima di dare l'intiera casuistica come definitiva.

*Allegato n. 5.* — I preparati microscopici del sangue riguardano i malarici della città e dell'ospedale studiati dal 10 agosto al 31 dicembre. La raccolta comprende tutti i casi nuovi, molti recidivi, di cui importava fare la diagnosi di recidiva ed anche i casi sospetti, che poi si dimostrarono, al microscopio, negativi. I preparati sono induriti in alcool assoluto, od in miscela alcoolica eterea, e poi coloriti con bleu di metilene al borace.

---

## SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE ALLEGATE ALLA PRESENTE MEMORIA.

TAVOLA I. — Grafica di una terzana semplice (Duranti Giovanni - Grosseto). Essa dimostra l'andamento della temperatura, i reperti microscopici giornalieri del sangue, l'intervento terapeutico ed il relativo effetto immediato. L'accesso mite, che si osserva dopo la chinizzazione, è un accesso *sterile*, perchè non ha più seguito e non mostra parasiti (vedi testo).

TAVOLA II. — Grafica di una doppia terzana (Malfetti Angelo - Grosseto).

TAVOLA III. — Grafica di una quartana tipica (Bruzzichelli Gino - Grosseto).

TAVOLA IV. — Grafica di una delle più gravi forme d'estivo-autunnale riscontrate in Grosseto (Pieri Settimio - Grosseto). Il trattamento fu limitato, anche all'inizio, ad 1 gm. di chinino, per riguardo alla giovine età dell'infermo ed alle sue condizioni organiche.

TAVOLA V. — Grafica di un'infezione mista (terzana + estivo-autunnale). L'infezione terzanaria cede implicitamente alla cura più energica giornaliera che l'estivo-autunnale esige.

TAVOLA VI. — Il diagramma I rappresenta la morbosità complessiva per malaria - di nuova infezione - constatata in base all'esame microscopico del sangue a Grosseto (città ed ospedale) nell'anno epidemico 1899. Il prospetto comprende soltanto la casuistica delle infezioni contratte nel territorio Grossetano: e, siccome oltre il 28 dicembre non si ebbe più a verificare caso alcuno, esso può considerarsi come definitivo.

Il diagramma II è lo stesso del numero I, scomposto però nelle tre forme malariche: terzane, estivo-autunnali e quartane. Le canne bianche rappresentano le terzane; quelle tratteggiate, le estivo-autunnali; quelle nere, le quartane. Spicca la grande prevalenza delle estivo-autunnali sulle terzane e quartane, le quali ultime compaiono soltanto verso la 2ª decade di agosto.

Il diagramma III offre la morbosità comparativa *recidivale e di prima infezione* nel periodo dall'agosto al 25 novembre. Le canne tratteggiate rappresentano la morbosità dei recidivi; quelle nere la morbosità da prima infezione. Spicca la prevalenza dei recidivi, già alla 2ª decade di agosto, prevalenza che si fa poi significantissima in settembre, ottobre e novembre.

Il precetto igienico, in base alle moderne vedute, consisterebbe nel mirare all'abolizione dell'*area tratteggiata* del diagramma, con che verrebbe a ridursi e, quindi, via via, a scomparire anche l'*area nera*.

In tutti e tre i diagrammi, ogni quadrello rappresenta, in direzione verticale, cinque casi d'infezione diagnosticata.

TAVOLA VII. — Cartogramma rappresentante Grosseto e Suburbio colla morbosità da prima infezione malarica diagnosticata all'esame microscopico del sangue.

I casi sono registrati in ordine cronologico dal principio al fine dell'epidemia del 1899. Spicca la grande rarità dell'infezione quartanaria e la tendenza delle altre due forme ad aggrupparsi in focolai specifici.

---

Tavola I.

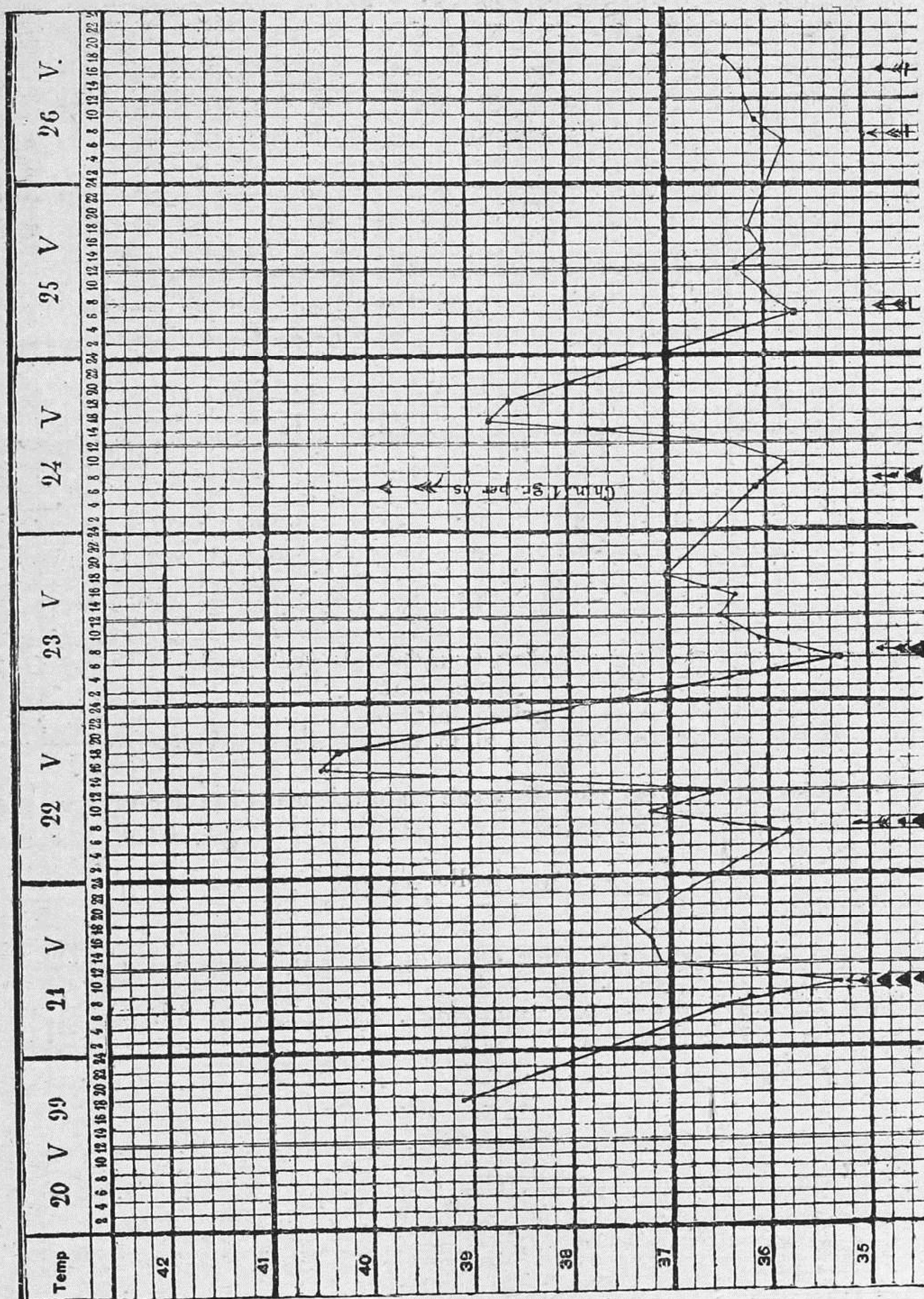


TAVOLA II.



TAVOLA III.


Temp.
42
41
40
39
38
37
36
35
22 VI 99
23 VI
24 VI
25 VI
26 VI
27 VI
28 VI
29 VI
30 VI
1 VII

TAVOLA IV.

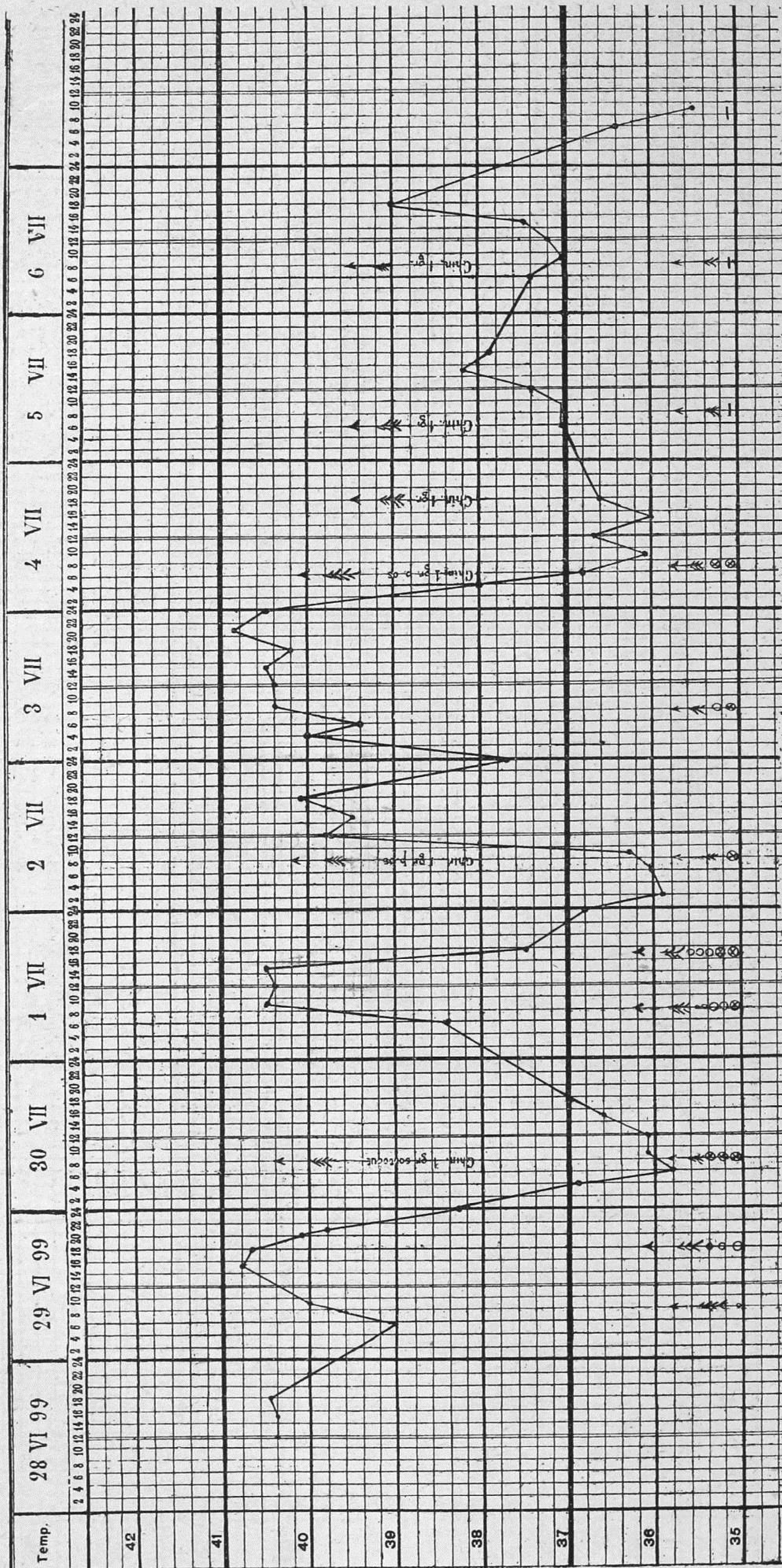

Temp.
42
41
40
39
38
37
36
35
28 VI 99
29 VI 99
30 VII
1 VII
2 VII
3 VII
4 VII
5 VII
6 VII

TAVOLA V.

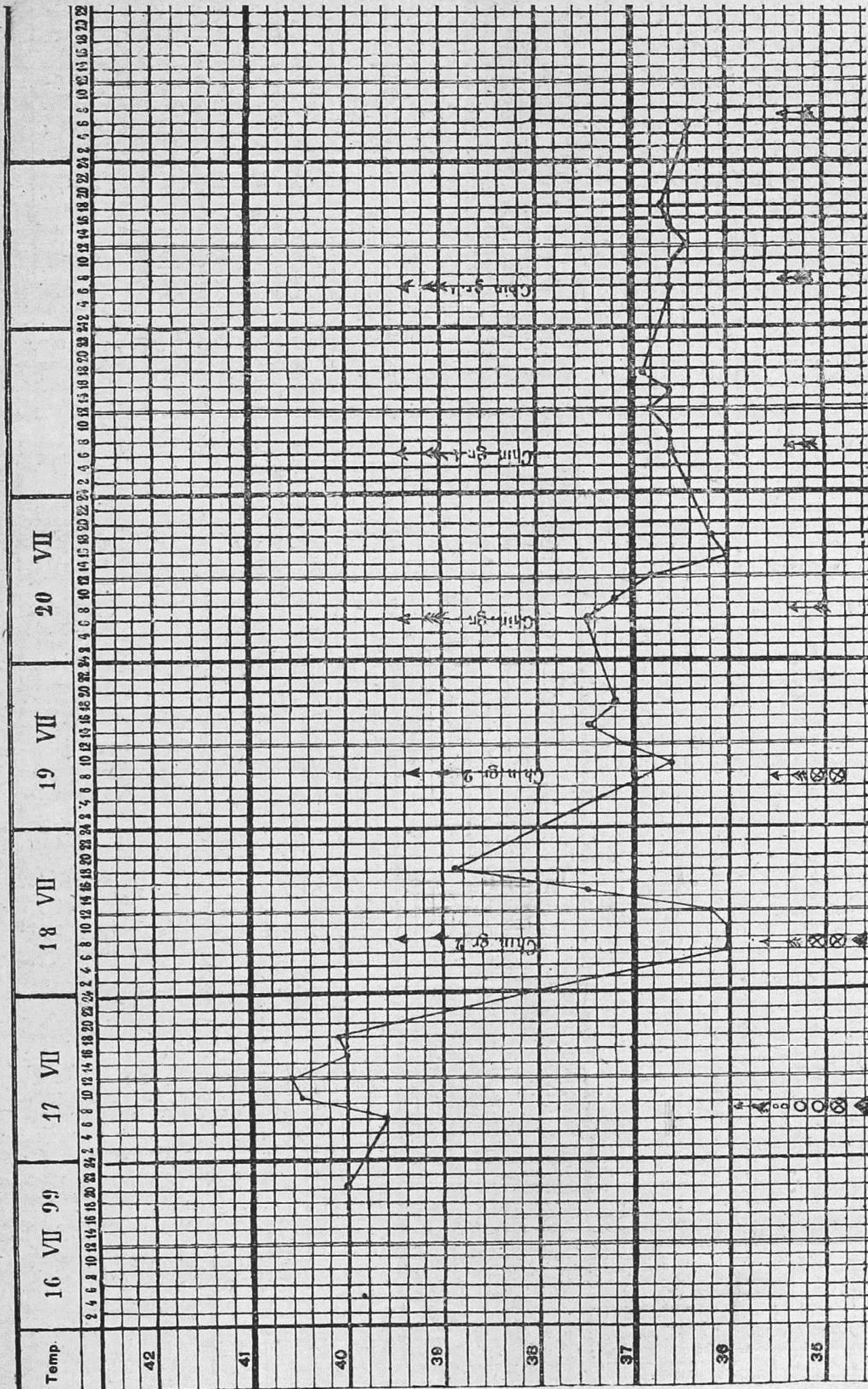
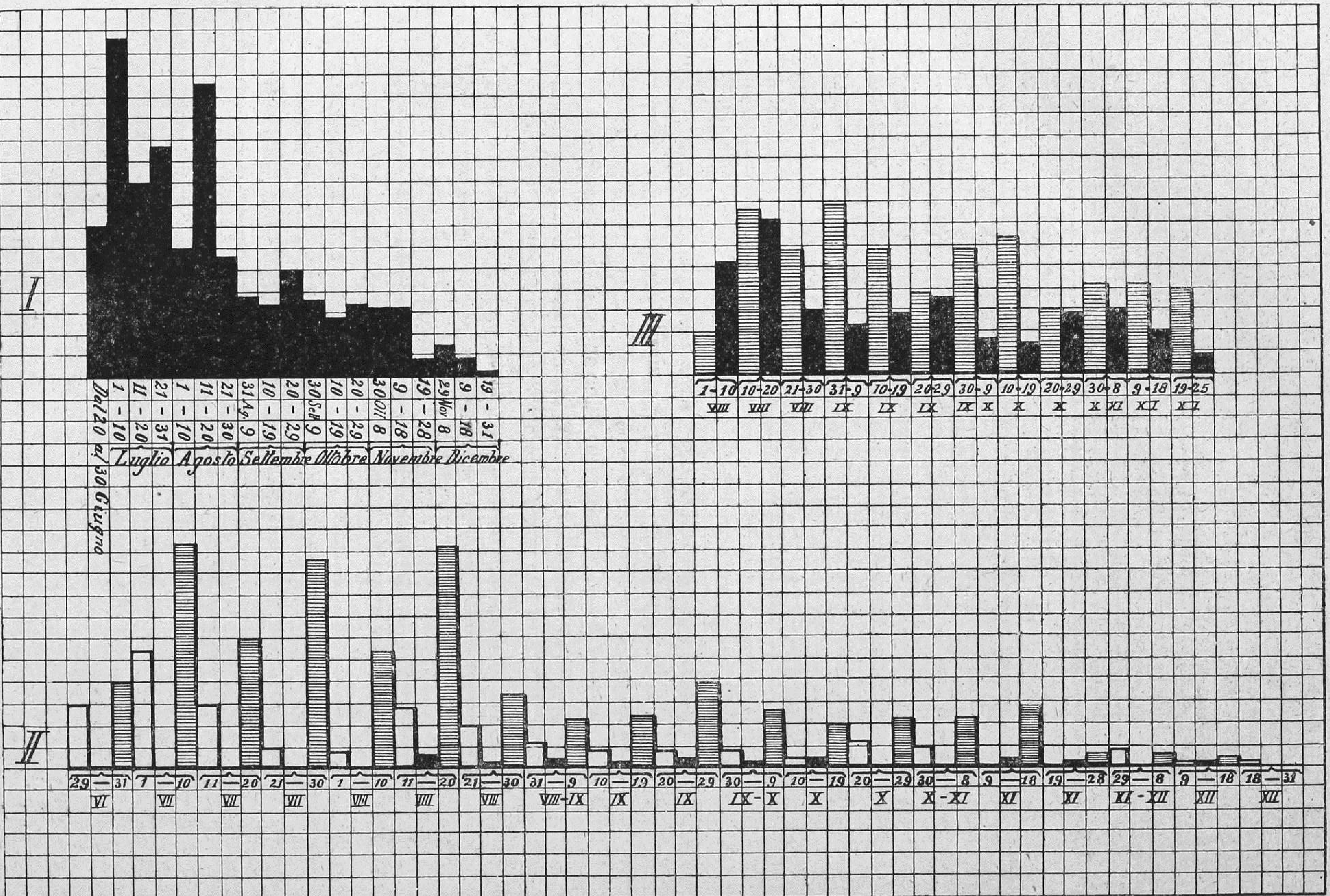


Tavola VI.


I
II
III
Dal 20 al 30 Giugno
Luglio
Agosto
Settembre
Ottobre
Novembre
Dicembre

V.

LABORATORIO DI FISIOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA

Prof. BALDUINO BOCCI Direttore e Dott. ADAMO MOSCUCCI Aiuto

# L'ascoltazione del primo tono nei suoi rapporti col tracciato della pressione ventricolare.

Questa memoria preventiva si propone un unico scopo, quello cioè di riconoscere in quale rapporto stia l'ascoltazione del primo tono del cuore colle grafiche della pressione ventricolare, e si comprende subito che la nostra attenzione dovrà anzitutto portarsi sul ventricolo sinistro come quello che più la richiama per struttura anatomica e per lavoro tanto notevole. Il secondo tono del cuore, l'*ictus,* i cardiogrammi e le condizioni di diastole, sistole, pausa, non formano per ora oggetto di discussione, e ciò perchè vogliamo procedere cauti e procurando evitare in argomento così difficile quelle deplorevoli confusioni alle quali alludeva testè il ch.mo prof. MURRI (1) con critica arguta.

Ma benchè formulata per ora così limitatamente, non cessa per questo la proposta questione di essere importantissima, e basterebbe il discorso tenuto nell'ultimo Congresso internazionale dall'illustre Clinico di Roma (2), e la sua fede inconcussa sempre nel ritenere diastolico l'*ictus* per persuaderci dell'opportunità di ritentare, *per altre vie e per altri porti*, un simile studio.

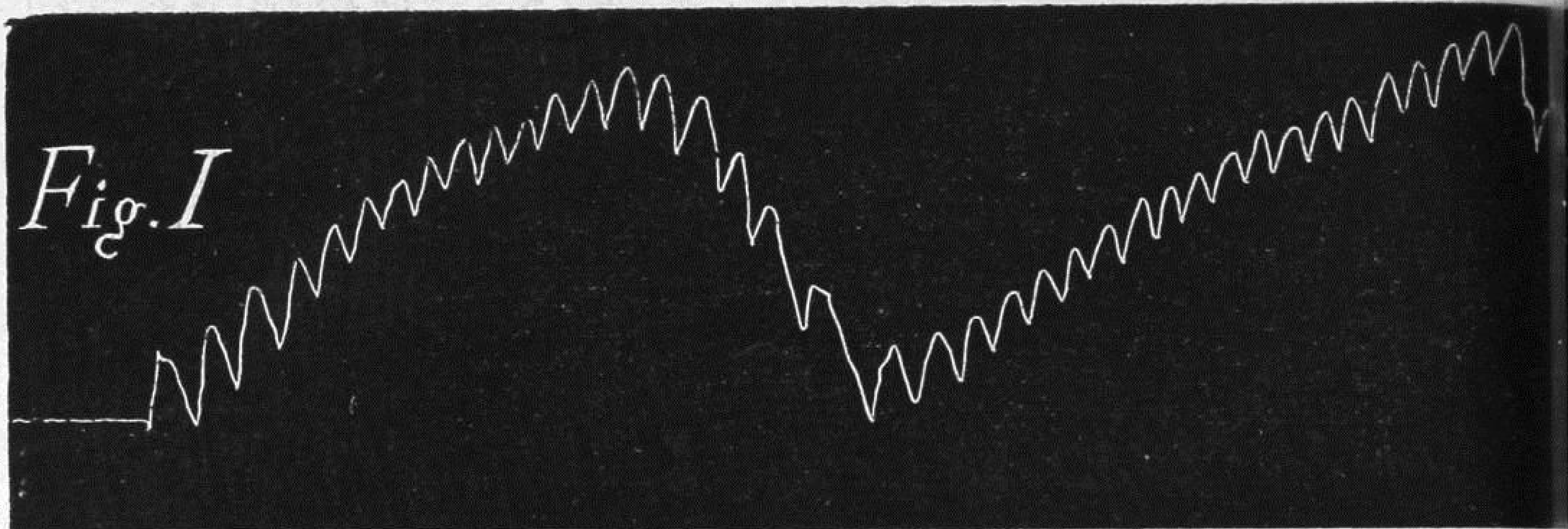
L'animale prescelto per le nostre esperienze fu costantemente il cane adulto (2-4 anni) e robusto. Due tagli profondi, l'uno sulla linea parasternale di sinistra e l'altro sul margine della seconda costola (a partire dall'estremo superiore del primo fin verso il cavo ascellare), avevano il compito di porre a nudo la regione cardiaca fino ai muscoli intercostali esterni. Un trequarti, pertugiato alla base, sul genere di quello raccomandato dal MAGINI (3), veniva infisso in due tempi in quel punto del torace (così scoperto) che si presumeva corrispondere all'incirca al terzo medio del ventricolo sinistro: in un primo tempo si attraversava il torace; in un secondo il cuore, previo scandaglio colla punta del piccolo strumento. Il cane poggiava alquanto sul fianco destro, era completamente immobilizzato per curaro e mantenuto in vita mercè la respirazione artificiale praticata col piccolo motore ad aria calda (modello Verdin). È inutile avvertire che, prima dell'infissione, si era con adatto tubo di cautciù congiunto l'estremo opposto del trequarti con un manometro (manometro metallico di Marey), verificando il libero efflusso del liquido anticoagulante (soluzione satura di carbonato di sodio) dall'aperture basali del trequarti medesimo.

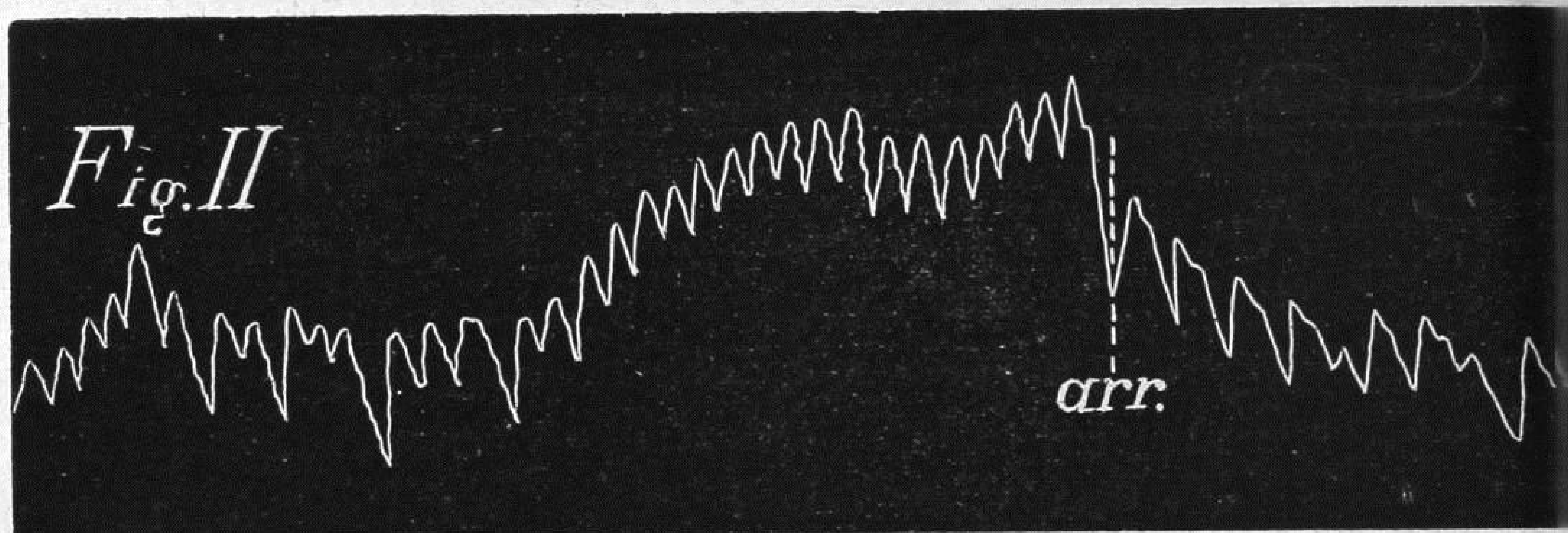
Le grafiche, che seguono, furono scritte sul chimografo di Ludwig (modello Baltzer e Schmidt).

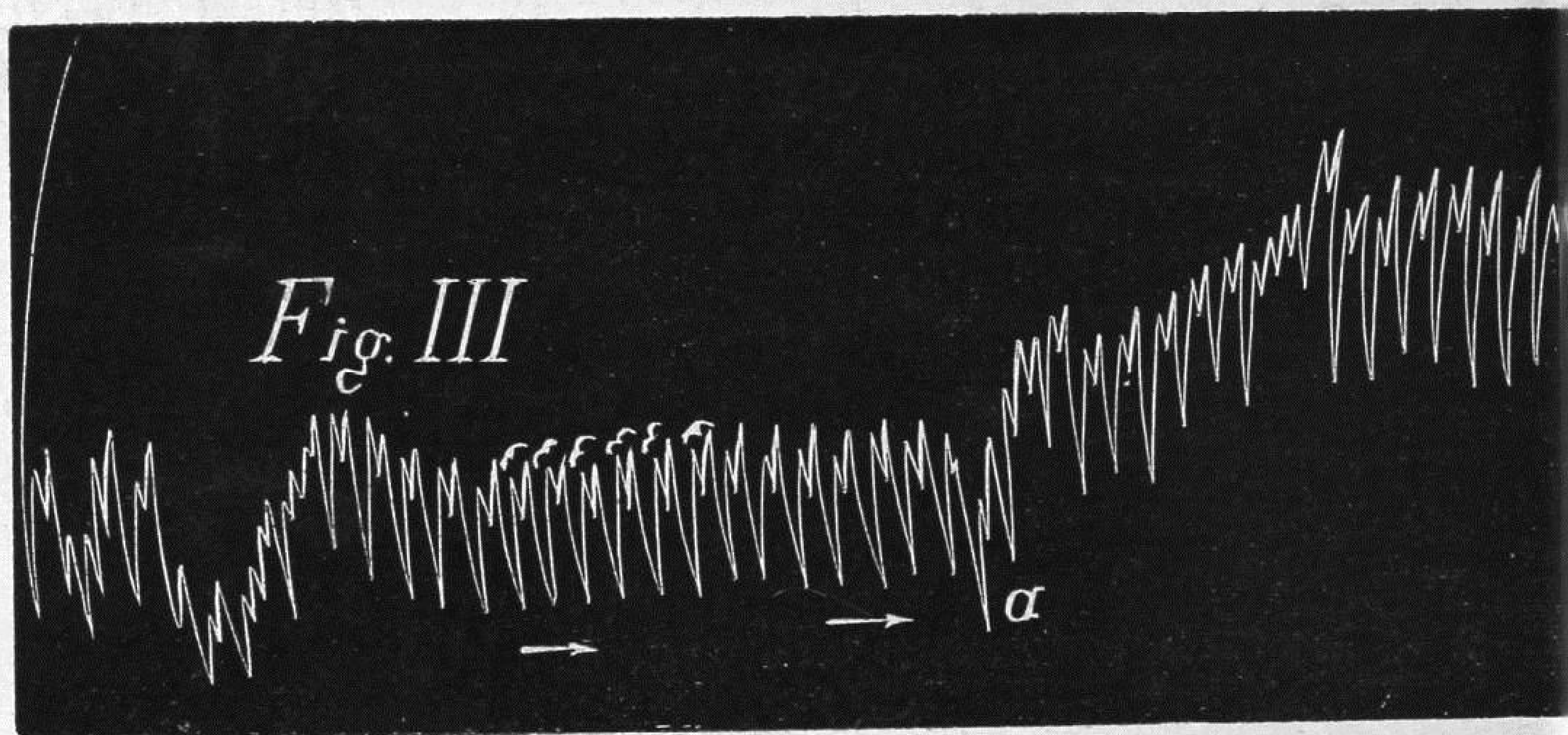
(1) A. MURRI. *Del buon senso nella medicina pratica.* Rivista critica di clinica medica Firenze, 16 dicembre 1899.

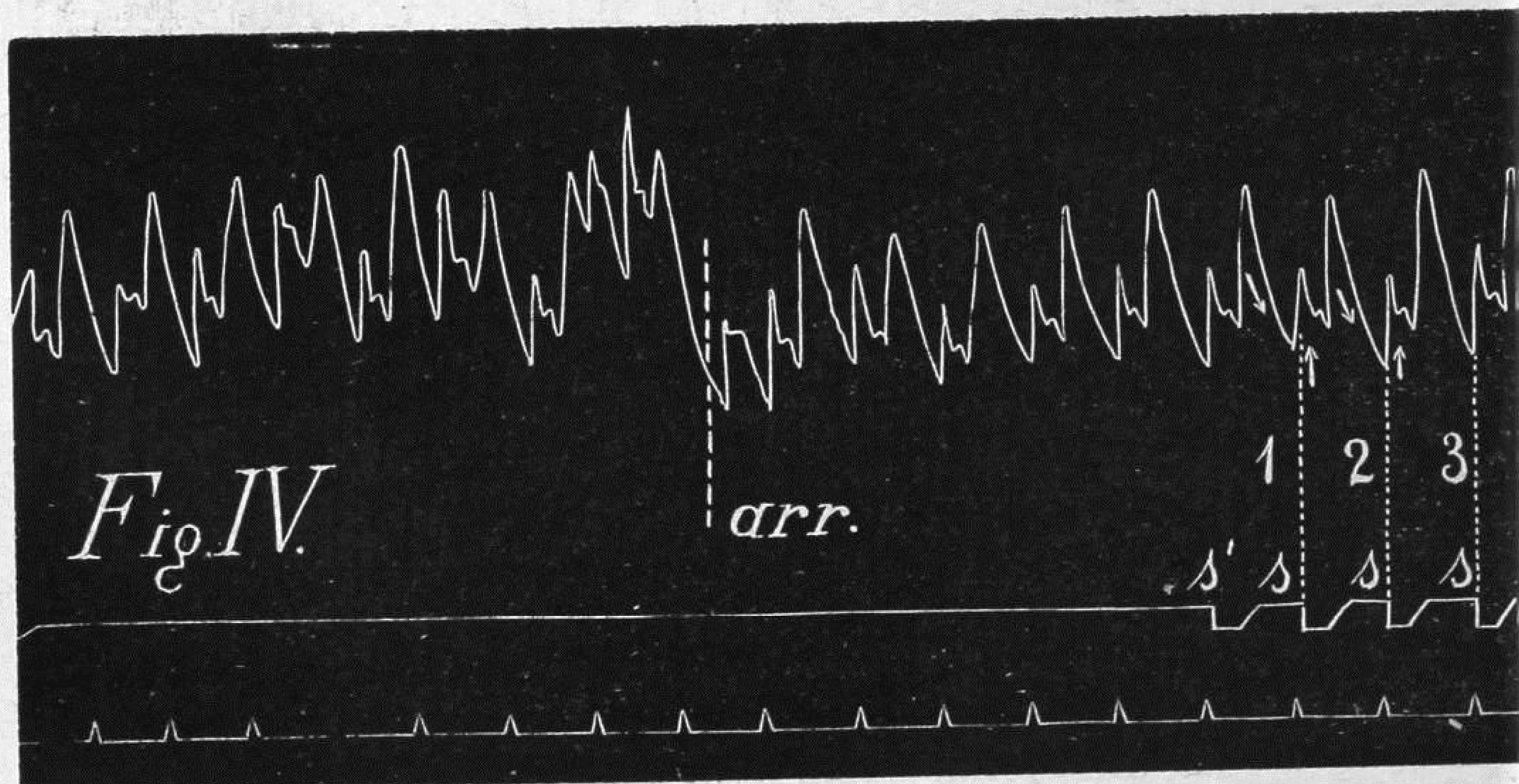
(2) G. BACCELLI. *Sulla meccanica cardio-vaso-motrice, e sulla diagnostica delle cardiopatie.* Atti del IX Congresso medico internazionale, vol. III.

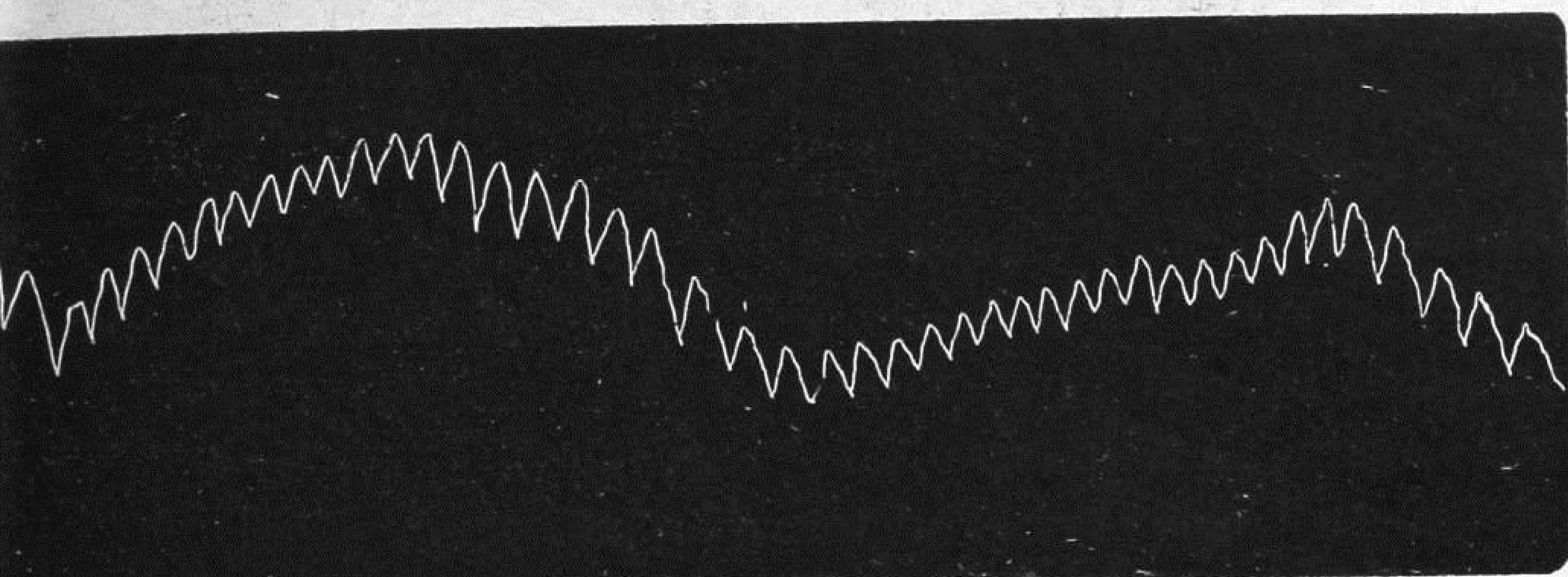
(3) G. MAGINI. *Nuovo strumento per studiare la pressione del sangue nelle cavità del cuore.* Bollett. della R. Accad. Med. di Roma. Anno XII, n. 3, 1886.

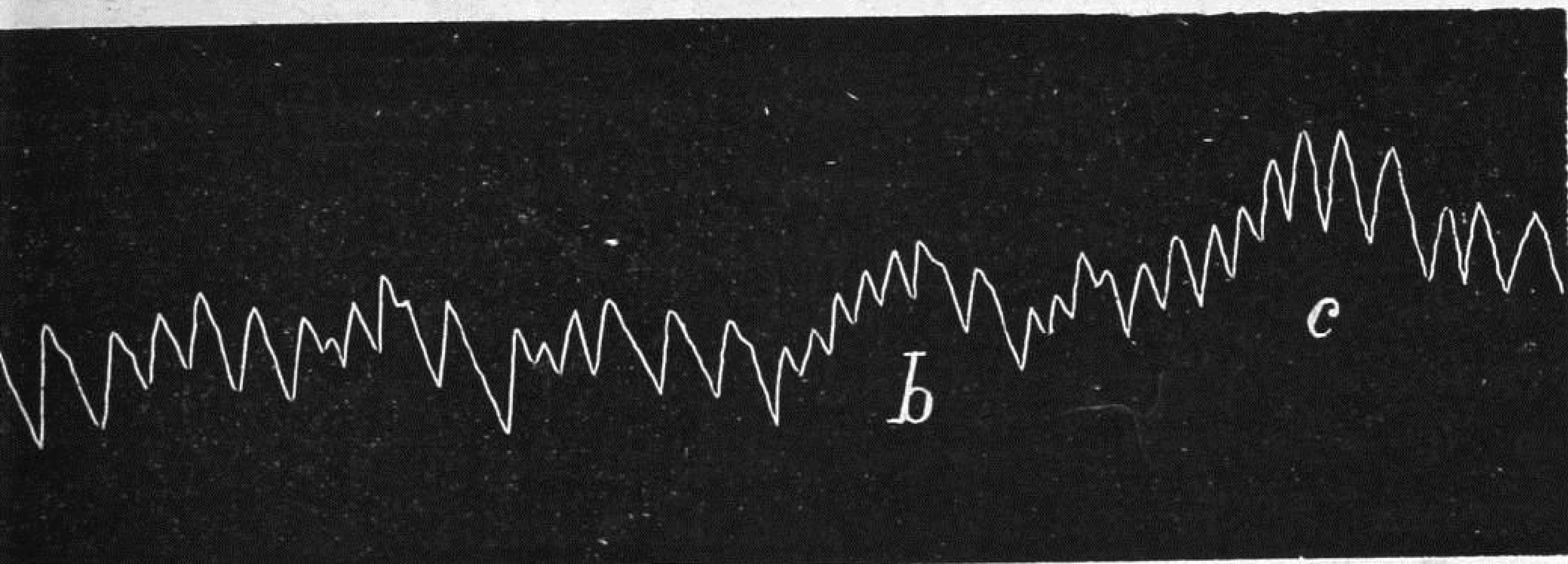

Fig. I

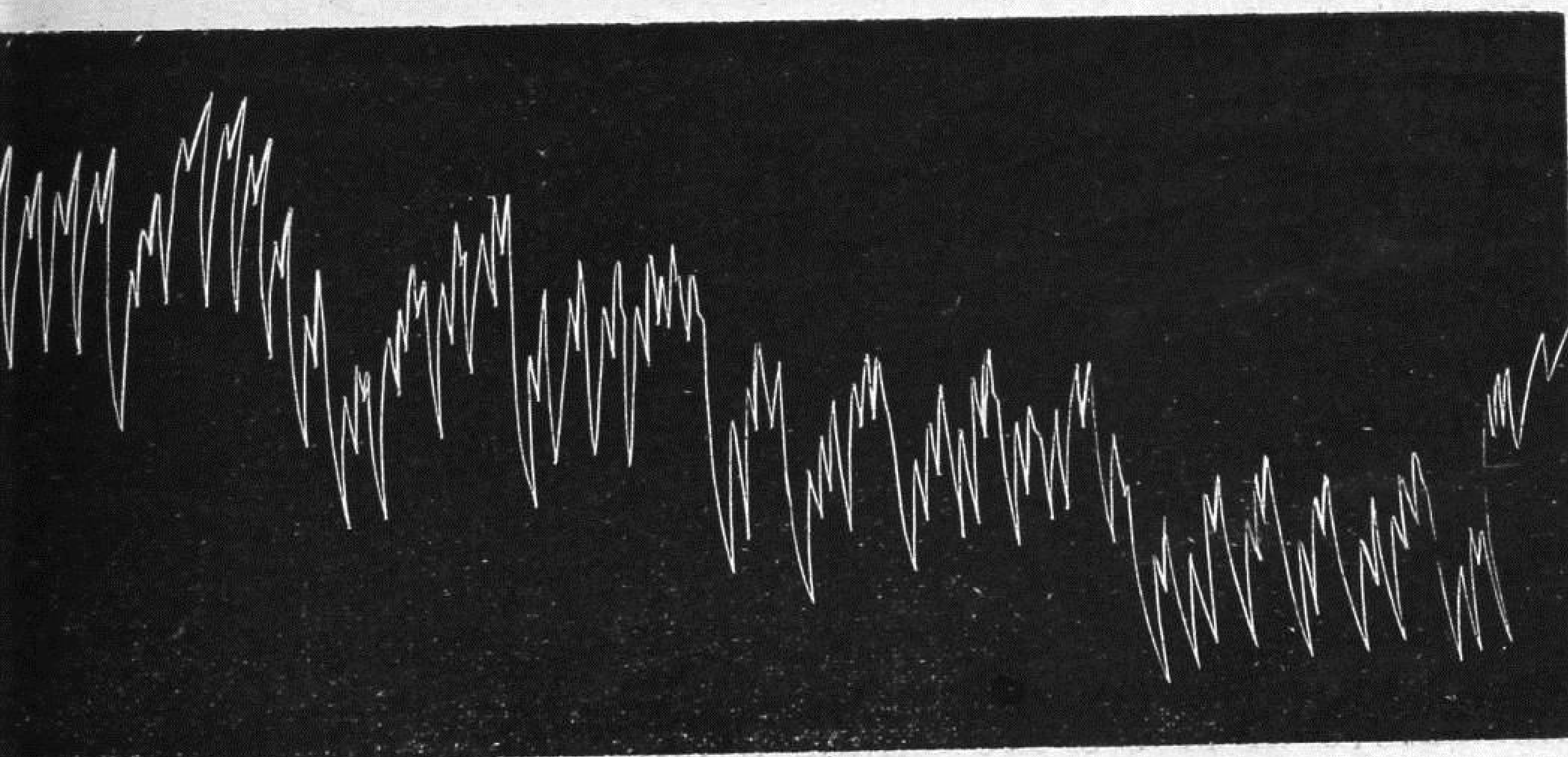

Fig. II
arr.

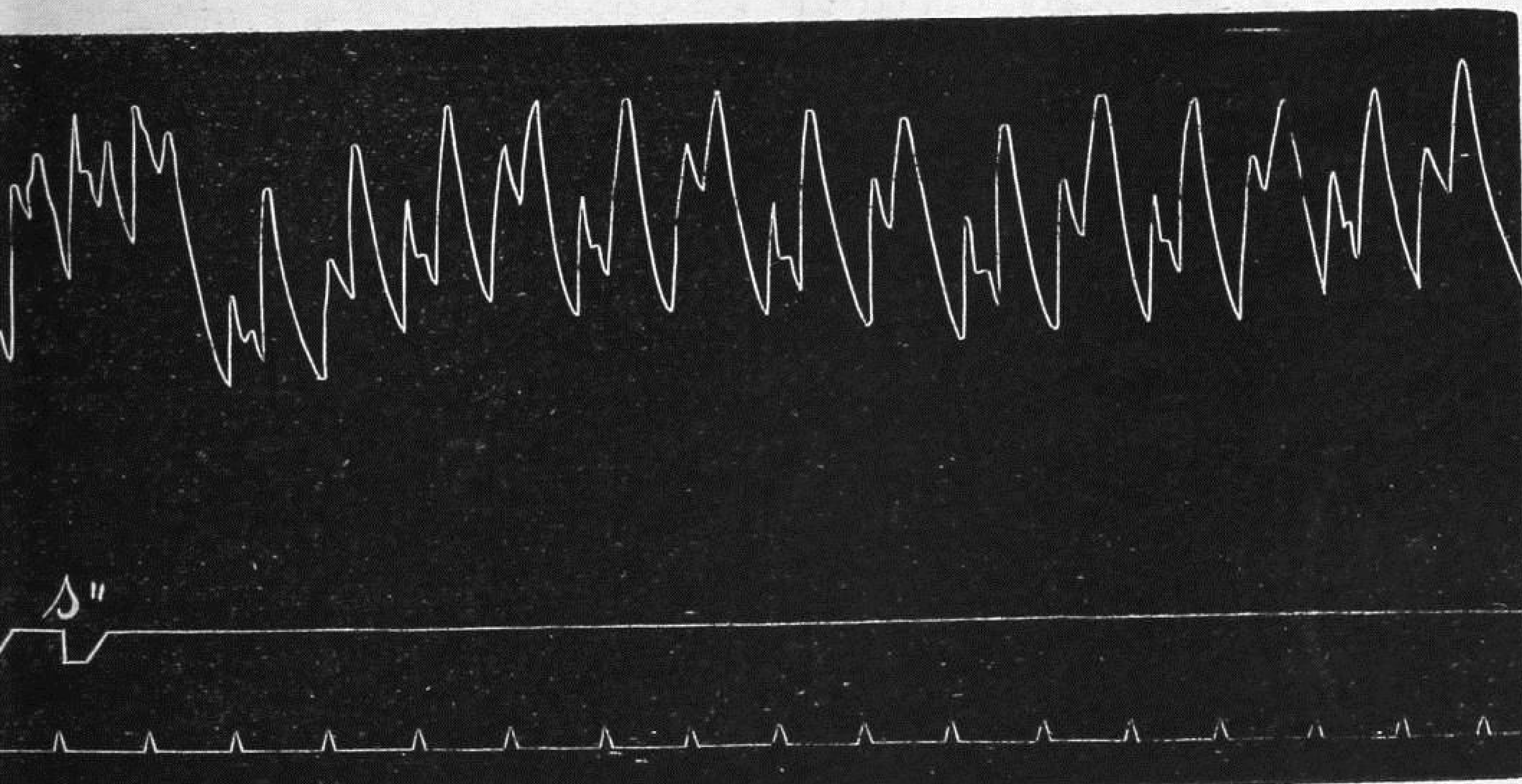

Fig. III
a


Fig. IV.
arr.
1
2
3
s'
s
s
s




b
c




5"

In una prima esperienza di saggio, non fu seguito precisamente il metodo sopradescritto; ma si preferì addivenire alla puntura del cuore con il trequarti dopo avere largamente aperto il torace Si ebbe il tracciato della fig. I, in cui sono così esagerate le oscillazioni respiratorie; arrestando la respirazione artificiale (fig. II, *arr.*), si ebbe invece quest'altro tracciato, in cui le piccole oscillazioni che permangono, ben visibili in *b* ed in *c*, mostrano che altri momenti causali contribuiscono a quell'elevarsi ed abbassarsi delle curve di pressione. Nel tratto *arr.-b* (fig. II), non si omise di collocare lo stetoscopio sul cuore per la ascoltazione del *primo tono;* ma si ebbe la convinzione che riusciva inutile di segnalare (segnale Deprèz) il tempo di udizione del tono stesso, parendone confusa la percezione per il ritmo troppo affrettato.

Si pensò allora di trafiggere in una seconda prova il ventricolo sinistro più in alto « a torace chiuso », e di sospingere il trequarti sino all'incontro dell'opposta parete ventricolare: così forse potevasi ritardare la retrazione sistolica del muscolo cavo, rendendo più forti e rari i battiti del cuore. Come era naturale, questa prima prova non riuscì per la difficoltà di scelta di un tal punto di infissione a torace chiuso. Si praticarono altri esperimenti, ed alcuni di essi furono coronati da ottimo successo. La fig. III mostra uno dei tracciati che si ottennero: in corrispondenza alle frecce (→ →) si veggono molto bene le curve di pressione con il loro culmine bipartito (8 8); la respirazione artificiale era arrestata. Si può ben dire che le linee di salita e di discesa sono in confronto alle precedenti quasi triplicate in altezza; in *a* la respirazione artificiale viene ripresa e subito le oscillazioni respiratorie si disegnano con tutta chiarezza. Per una distrazione accadutaci, in luogo di scegliere quella velocità del cilindro con cui si ottennero i tracciati precedenti, si scelse invece la velocità minima, e per ciò i battiti sembrano ancora molto frequenti, mentre in realtà erano più rari.

In altro esperimento consimile si diede al cilindro la primiera velocità; si tracciarono sull'ascissa i secondi e si dispose debitamente un segnale Deprèz (fig. IV). In *arr.* s'immobilizza l'apparecchio per la respirazione artificiale, l'orecchio di uno di noi è allo stetoscopio applicato sullo sterno, la mano destra preme in *s* il bottone di una chiave di Morse che chiude il circuito tra la pila e il segnale. Le linee punteggiate di congiunzione 2 3-4-5, tirate verticalmente da *s* (segnale) alle sovrastanti curve di pressione, cadono sugli angoli formati dalle linee di discesa e quelle di salita (↓ ↑); la linea 1 cade invece sulla curva di salita poco dopo l'angolo rispettivo.

Sarà compito di ulteriori studi ed esperimenti il decidere con sicurezza sulla questione propostaci e le altre che vi si connettono, non esclusa quella concernente il tempo in cui propriamente avviene l'urto della punta del cuore contro la parete toracica, in *correlazione combinata* ai cardiogrammi e alle curve di pressione.

Siena, 7 aprile 1900.



Tip. Nazionale di G. Bertero. L. Trimani, *segr. resp.*

Anno VII. Roma, 1° giugno 1900 Vol. VII-M. (fasc. 6).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

**SOMMARIO.**



I.

AMBULATORIO PER LE MALATTIE NERVOSE, DEL PROF. GHILARDUCCI IN ROMA

## Una nuova teoria sulla patogenesi delle contratture e degli spasmi associati nelle paralisi periferiche del nervo facciale

STUDIO CLINICO DEL PROF. F. GHILARDUCCI.

La patogenesi della contrattura consecutiva alle paralisi periferiche del facciale è ancora oggetto di teorie controverse ed oscure. Nessun autore, per quanto io mi sappia, ha dato di questo fenomeno l'interpretazione universalmente ammessa per la genesi delle contratture nelle altre paralisi periferiche. È noto come in queste la contrattura si verifica per un disequilibrio tra le forze toniche dei vari gruppi muscolari, occasionato dalla paralisi e dall'atrofia di alcuni di essi e dalla persistenza della tonicità dei loro antagonisti.

L'esattezza di questa teoria, minutamente esposta nelle opere del Duchenne, è facilmente dimostrabile nelle paralisi degli arti, limitate ad uno o più muscoli: in questi casi l'arto assume una posizione in armonia colla funzione dei muscoli rimasti illesi, mentre si rileva l'atrofia dei muscoli antagonisti. Se l'atrofia è inguaribile, si formano nei tendini dei muscoli contratti delle retrazioni e la deformità diviene permanente. Questa teoria così logica, semplice ed evidente nelle paralisi degli arti, non è di facile dimostrazione in quelle della faccia. Le connessioni anatomiche e le sinergie funzionali tra alcuni muscoli della faccia sono così intime che è difficile limitare l'impulso volitivo o lo stimolo elettrico ad un solo muscolo; ne segue che l'azione fisiologica di alcuni muscoli facciali non è ancora perfettamente nota. Ciò fa presumere a priori che

non in ogni caso potrà dimostrarsi con sicurezza l'esattezza della teoria che propongo. Non ostante vi sono casi, e non pochi, nei quali il contrasto tra i muscoli contratturati, dei quali è ben nota l'azione fisiologica, e l'atrofia dei loro antagonisti, è così chiaro ed evidente da far presumere che tale teoria è perfettamente applicabile, se non a tutti, per lo meno alla grandissima maggioranza dei casi di paralisi facciale. È quanto mi propongo di dimostrare nel presente lavoro.

Osservazione I. — Sofia R., anni 42, da Nerola. Padre nervoso non alcoolista, nè sifilitico, vive in buona salute, come pure la madre: tre fratelli, il più giovane dei quali soffre di cefalee persistenti ed ostinate.

L'inferma presentò nell'infanzia sintomi di rachitismo, camminò tardi; fino all'età di 13 anni soffrì di affanno: mestruata a 17 anni, mestruazioni sempre regolari. Maritata a 18 anni ebbe due figli, uno dei quali presenta vene varicose, per le quali è stato esentato dal servizio militare, il secondo soffre di cefalee.

L'infermità attuale risale al dicembre 1897: fu preceduta da dolori fortissimi agli orecchi, che durarono 4 o 5 giorni; la sera a cena si accorse di non poter rimuovere il cibo dalla parte sinistra della bocca, e di più le sembrava di aver nell'occhio dei corpi estranei: la mattina dopo si trovò la faccia deforme. Dopo 15 giorni si presentò all'ambulatorio e riscontrai una paralisi flaccida totale del facciale sinistro con reazione degenerativa completa su tutti i muscoli. Fu curata con la galvanizzazione stabile dei muscoli paralizzati. Dopo alcuni mesi ritornò il movimento in alcuni muscoli e si manifestò la contrattura che verrà descritta più sotto.

*Esame obiettivo* (Febbraio 1900). — Donna di statura media, ben conformata, con capelli e sopraciglia biondo-scuri. Si rilevano a primo aspetto le note di una contrattura facciale sinistra. Da questo lato la fronte nella sua metà esterna è *completamente priva di rughe*, le quali invece sono numerosissime a destra e solcano la fronte in direzione parallela al sopracciglio. Il sopracciglio a sinistra è *notevolmente più basso*, nella sua metà esterna invece di essere orizzontale come a destra è fortemente obliquo dal basso all'alto, dall'esterno all'interno. La fenditura palpebrale sinistra è più ristretta, la palpebra inferiore ricopre un segmento della cornea più esteso che dall'altra parte, il bordo inferiore della palpebra superiore è più vicino all'arcata sopracigliare di quanto lo sia dal lato destro. La pinna nasale è più bassa a sinistra, la narice più ristretta. Il *solco naso-labiale assai più accentuato* e spostato verso l'esterno, l'angolo boccale *più elevato*. Dall'angolo stesso parte una *piega* con *leggera concavità interna* che si dirige in basso e un po' all'indietro fino alla pozzetta del mento. Dalla pozzetta stessa in corrispondenza del suo estremo limite destro parte un'*altra piega* che *si dirige in basso* e *verso l'esterno* per l'estensione di circa due centimetri. Questa piega manca completamente a sinistra. I tessuti che ricoprono il *mento* nella sua *metà* a *sinistra* sotto la *pozzetta* sono *atrofici* come si rileva alla vista ed al tatto. Nella parte superiore del mento a sinistra e nella guancia si notano frequentemente delle scosse fibrillari, ad ognuna delle quali l'angolo del labbro è leggermente stirato verso l'esterno (Vedi fig. 1).

*Funzionalità*. — L'inferma non può corrugare la fronte a sinistra, nè elevare il sopracciglio; mentre aggrotta bene la sopracciglia e chiude bene l'occhio con egual prontezza come a destra.

Mentre l'inferma parla, l'angolo sinistro della bocca resta completamente immobile; nell'atto di mostrare i denti si muove assai meno, durante il sorriso invece scompare completamente l'asimmetria fra i due lati.

L'inferma può fischiare, non riesce però a soprapporre il labbro inferiore al superiore, nè ad elevare l'angolo labiale unitamente alla pinna del naso, movimento che esegue benissimo dal lato destro. Riesce invece benissimo anche a sinistra ad *abbassare* l'angolo labiale *rovesciando* il labbro in fuori.

La lingua viene sporta con leggiera deviazione verso sinistra. L'ugola non è deviata, essa si solleva bene durante la fonazione, ma non si muove titillata con un pennello. Riflesso corneale e congiuntivale vivacissimi.

I riflessi tendinei negli arti ben conservati, quello del pugno un po' più vivace a sinistra, il masseterino assente.

La sensibilità generale è obiettivamente normale. L'inferma si lagna di dolori che occupano la regione paretica, irradiano verso la nuca e internamente nella gola.

È molestata talvolta da lacrimazione dell'occhio sinistro e dallo scolo delle lacrime lungo la gota. Non si nota però nessuna traccia d'irritazione nella congiuntiva sia oculare che palpebrale. Talvolta nel parlare e nel sorridere le si *chiude* l'occhio sinistro.

I sensi specifici funzionano normalmente; talvolta i rumori le arrecano molestia.

*Esame elettro-diagnostico*. — Eccitabilità faradica indiretta. Con una distanza fra i rocchetti uguale a 70 millimetri si provoca una *evidente contrazione degli zigomatici e dell'or-*

*bicolare* delle palpebre. Dal lato sano basta una distanza di 75 millimetri per ottenere tale effetto.

Eccitabilità faradica diretta. È completamente *abolita a sinistra sugli elevatori della pinna del naso e del labbro superiore, sull'elevatore del mento e sul frontale;* ben conservata invece sui muscoli zigomatici, sugli orbicolari, sul triangolare delle labbra e sul quadrato del mento. La distanza tra i rocchetti per ottenere un'evidente contrazione di tali muscoli è a sinistra di 60 centimetri, a destra di 65.

Eccitabilità galvanica indiretta. A sinistra il nervo facciale è eccitabile con una corrente di 7 MA (contrazione evidente dei muscoli zigomatici più forte alla CC), a destra di 4 MA.

L'eccitabilità galvanica diretta è *completamente abolita sugli elevatori della pinna del naso e delle labbra, sull'elevatore del mento e sul frontale;* semplicemente indebolita sugli altri muscoli.

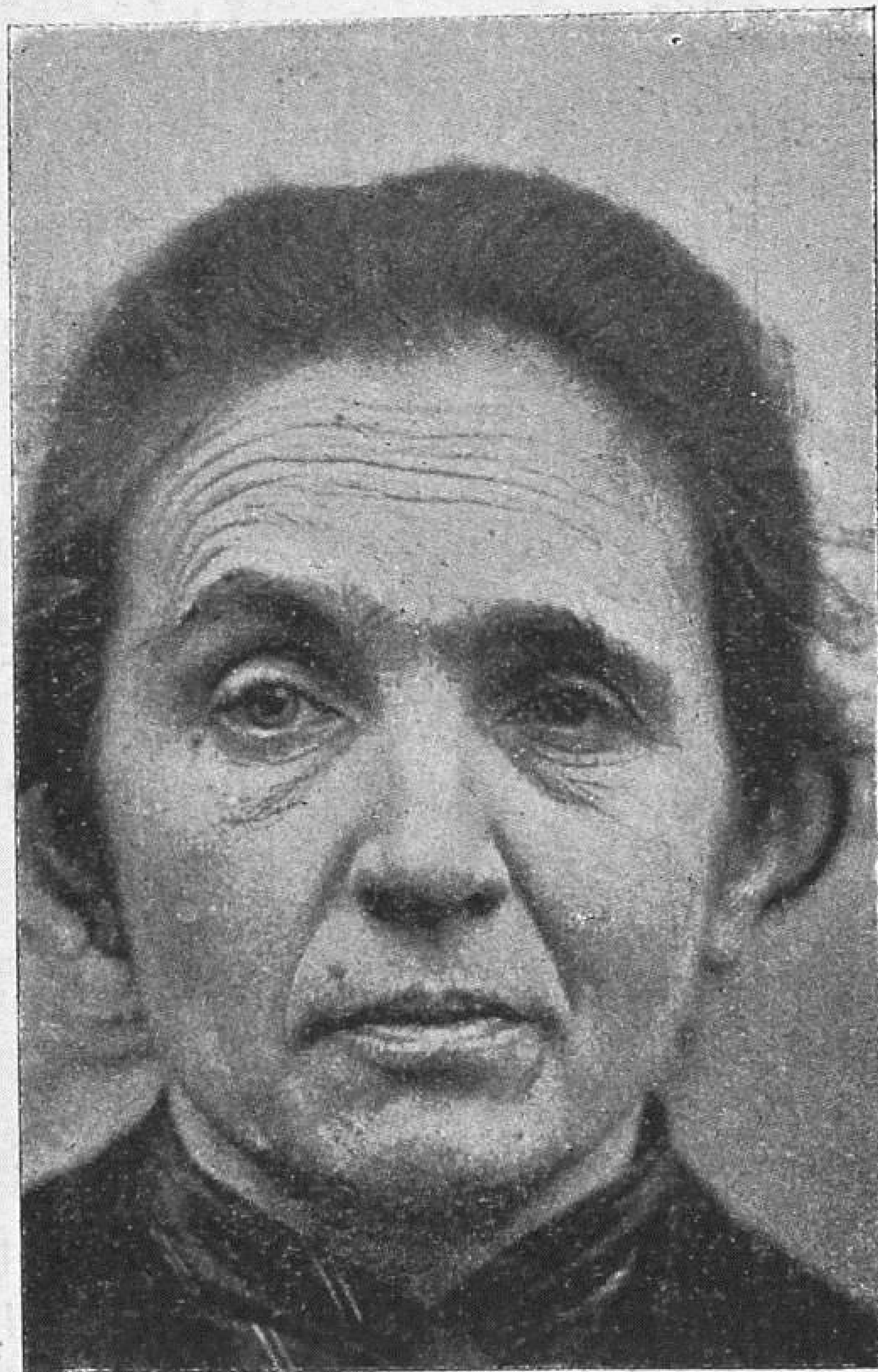


FIGURA I. Oss. I. — Paralisi periferica del facciale sinistro, Malattia datante da 4 anni. Facies nella posizione di riposo. Contrattura dell'orbicolare delle palpebre, dei muscoli zigomatici e del quadrato del mento. Paralisi ed atrofia completa del frontale, degli elevatori del labbro superiore e della pinna del naso, dell'elevatore del mento. Conservazione della motilità volontaria nei muscoli contratti.

Il caso suddescritto rappresenta una forma tipica di contrattura consecutiva ad una paralisi periferica del facciale. Non mi dilungo a dimostrare che si trattava realmente di paralisi periferica gravissima, ricordo solo com'essa interessasse tutti i muscoli facciali sinistri, i quali presentavano la reazione degenerativa completa. Alla paralisi completamente flaccida all'inizio seguì la contrattura, che ancora si rivela colla massima evidenza e con tali caratteri da gettare molta luce sul problema che ho impreso a studiare. Essa infatti interessa i muscoli nei quali si è ripristinata la motilità volontaria, e nei quali l'eccitabilità elettrica è ben conservata. Al contrario i muscoli antagonisti di quelli contratturati sono paralizzati, atrofici e completamente ineccitabili all'elettricità. La prova più evidente di quanto affermo è fornita dall'esame del muscolo orbicolare delle palpebre e del frontale. Il primo è permanentemente contratto come si rileva dall'abbassamento del sopracciglio e dalla minore ampiezza del-

l'apertura palpebrale (1). La motilità volontaria è perfettamente conservata in questo muscolo; l'inferma può chiudere prontamente l'occhio senza alcuno sforzo. Anche l'eccitabilità elettrica appare normale; è facile ottenere la completa occlusione dell'occhio con delle intensità di corrente sensibilmente eguali a quelle necessarie per ottenere lo stesso scopo nell'orbicolare destro. Diametralmente opposte sono le condizioni della motilità e del trofismo nel muscolo frontale: esso è completamente paralizzato, la sua paralisi è flaccida, le pliche frontali sono completamente scomparse sulla metà esterna della fronte a sinistra, e per quanti sforzi faccia l'inferma per porre in azione questo muscolo, essa non riesce a corrugare la fronte, nè a sollevare il sopracciglio, sia pure nel grado più leggero. In conclusione il muscolo frontale elevatore del sopracciglio è atrofico; l'orbicolare abbassatore del sopracciglio, e quindi suo antagonista come ben lo definisce il POIRIER (2), è in condizioni normali di motilità e di trofismo. Non è quindi logico spiegare la sua contrattura come dovuta ad un eccesso della sua tonicità non più infrenata da quella del suo antagonista atrofico? Oltre di ciò altre ragioni dello stesso ordine e che esporrò più sotto (V. Oss. VII), favoriscono la contrattura dell'orbicolare e particolarmente della sua porzione inferiore.

Esaminando ora il territorio del facciale medio troviamo una maggiore accentuazione del solco naso-labiale sinistro ed uno spostamento in alto e all'esterno dell'angolo labiale. Ciò indica una contrattura dei muscoli zigomatici. La motilità volontaria e l'eccitabilità elettrica di questi muscoli son ben conservate, mentre sono completamente estinte ambedue sugli elevatori del labbro superiore e della pinna del naso: si ha dunque ragione di ammettere l'atrofia di questi e la perfetta integrità dei muscoli zigomatici. Ora è noto come gli zigomatici tirino il labbro in alto e in fuori, mentre l'elevatore proprio della pinna del naso e del labbro superiore lo tira in alto e all'indentro: questi è adunque antagonista di quelli, come afferma il POIRIER (3), ed è naturale che la sua atrofia debba produrre uno spostamento del labbro nel senso di azione dei muscoli zigomatici, la di cui tonicità è ben conservata. In quanto concerne i muscoli del labbro inferiore è da notare un accenno di contrattura del quadrato del mento. Essa è dimostrata dalla piega, già descritta nell'esame obiettivo, che dall'angolo labiale sinistro si dirige in basso e verso l'interno (Vedi figura I); per convincersene basta eccitare questo muscolo nel suo punto motore con una leggera corrente indotta, si vedrà allora formarsi la piega suddetta; rinforzando la corrente si ottengono le deviazioni caratteristiche della contrazione più intensa di tal muscolo, e cioè prima l'abbassamento del labbro ed infine il suo rovesciamento in fuori. Tutto ciò può osservarsi nella mia inferma sia per impulso della volontà sia sotto lo stimolo elettrico: si può dunque affermare che il muscolo quadrato del mento è perfettamente sano. L'opposto deve dirsi del suo antagonista, cioè l'elevatore del mento: esso è a sinistra completamente atrofico e ineccitabile alla elettricità; la sua atrofia può rilevarsi anche dalla figura qui annessa (Vedi figura I), nella quale a destra si vede una piega che dalla pozzetta del mento si dirige in basso e verso l'esterno. Questa piega, la quale, come ho potuto convincermi per mezzo dell'esperimento elettro-fisiologico, indica

(1) L'abbassamento del sopracciglio come segno di contrattura dell'orbicolare fu posta in luce dal prof. CHARCOT in una lezione clinica dal titolo: *Isteria simulante la sindrome del Weber* (Archiv. de Neurologie, 1891).

(2) *Traité d'anatomie humaine,* Parigi 1896.

(3) L. c.

il più lieve grado di contrazione del muscolo elevatore del mento, manca completamente a sinistra. In conclusione il quadrato del mento si trova in un grado permanente di ipertonicità, in quanto il suo antagonista, che è l'elevatore del mento, è completamente paralizzato ed atrofico. È verosimile che la contrattura del quadrato del mento si renderebbe più evidente, per esempio con l'abbassamento dell'angolo labiale, se essa non fosse controbilanciata da quella degli zigomatici, che portano il labbro in direzione opposta.

OSSERVAZIONE II. — Teresa Pac. di anni 30, da Roma, donna di casa. I genitori viventi e sani, il padre è alcoolista. La P. è stata sempre sana fino all'età di 18 anni, epoca nella quale, 4 o 5 giorni dopo partorito, ebbe paralisi facciale sinistra, che guarì poi completamente dopo 2 mesi di cura. All'età di 25 anni ebbe un ascesso perirettale che la obbligò a stare a letto per 4 mesi. L'attuale malattia si manifestò il 18 gennaio dell'anno corrente durante un attacco d'influenza, con dolori negli orecchi, lacrimazione e difficoltà nel parlare. La Pac. è maritata da 12 anni: ha una figlia di 11 anni, la quale soffre di accessi epilettoidi (caduta con perdita della coscienza e tremore).

*Esame obiettivo* (19 febbraio 1900). — Donna di media statura, ben conformata, nutrizione buona, colorito pallido, capelli castagno-scuri. Rughe frontali assenti a sinistra, *sopracciglio sinistro più basso* del destro. Pinna nasale e angolo della bocca più bassi a sinistra, solco naso-labiale più spianato, la narice più ristretta.

All'esame funzionale si rileva una paralisi completa di tutti i muscoli facciali sinistri; solo il sopracciglio può essere corrugato in modo eguale da ambedue le parti ed è *possibile una parziale occlusione dell'occhio.*

La lingua viene sporta direttamente. L'ugola non è deviata, il suo titillamento non provoca reflesso, mentre è presente il reflesso faringeo. La sensibilità generale è obbiettivamente integra, l'inferma accusa dolori nell'orecchio sinistro sia interni sia nel padiglione; i rumori esterni non hanno influenza nell'aggravare il dolore.

I sensi specifici son tutti normali, eccettuato il gusto, abolito nella metà anteriore della lingua.

I reflessi tendinei tutti vivacissimi, eccettuato il masseterino assente. Reflessi pupillari ben conservati, il corneale e congiuntivale assenti a sinistra.

Nessun disturbo nella motilità volontaria negli arti.

*Esame elettro-diagnostico.* — Eccitabilità faradica: è completamente abolita a sinistra, sia sul nervo facciale, che su i muscoli da esso innervati. — Eccitabilità galvanica: Nervo facciale I = 5 MA, contrazione lenta in corrispondenza dell'angolo labiale sinistro, che viene leggermente elevato. Eccitabilità galvanica diretta: esagerata sul frontale, sull'elevatore della pinna del naso e del labbro superiore, esageratissima sul triangolare delle labbra e sul quadrato del mento. Su tutti questi muscoli si verifica una scossa lenta e pigra, ma molto energica con intensità di corrente non superiore ad un MA: la CCA è uguale alla CCC. Sull'orbicolare delle palpebre e su i muscoli zigomatici non vi è esagerazione dell'eccitabilità galvanica; essi sono eccitabili con delle correnti di 4 MA e il carattere della scossa più forte alla CCAn. si avvicina di molto a quello dei muscoli normali.

Circa un mese dopo l'inizio della paralisi cominciò ad accennarsi un principio di contrattura degli zigomatici, dimostrato dal ritorno del solco naso-labiale sinistro, il quale però occupa una posizione più all'esterno del destro.

Il 24 marzo si osserva come il dislivello tra i due sopraccigli sia più *accentuato.* L'*occlusione dell'occhio* avviene in modo *pressochè completo.* Il solco naso-labiale sinistro è ancora più accentuato.

Il 4 aprile si nota come il *dislivello* tra i due sopraccigli sia *diminuito;* contemporaneamente si accenna un *ritorno della motilità nel frontale sinistro* per un formarsi di alcune pieghe al di sopra del sopracciglio quando s'invita l'inferma a corrugare la fronte (1). Il solco naso-labiale sinistro è più profondo che a destra e descrive due curve: una superiore, a convessità interna; una inferiore, diretta in fuori, a convessità esterna. Durante il sorriso la simmetria è perfetta tra le due parti della guancia. Durante il soffio l'aria non sfugge dai lati della commessura labiale. L'inferma può fischiare, può sovrapporre il labbro inferiore al superiore, *non abbassarlo rovesciandolo in fuori:* nell'atto del mostrare i denti il *lato sinistro della bocca rimane immobile.* La eccitabilità faradica continua ad essere abolita su tutti i muscoli facciali. L'eccitabilità galvanica è ancora *esageratissima sul quadrato del mento,* sugli *elevatori del labbro superiore e della pinna nasale,* un po' meno sull'orbicolare inferiore e sul frontale; *indebolita invece sui muscoli zigomatici* e sull'orbicolare delle palpebre (porzione superiore) con CCC = CCA. L'inferma è stata curata colla galvanizzazione stabile.

(1) La motilità del muscolo frontale è andata sempre migliorando; il dislivello tra i due sopraccigli è ora (17 maggio) scomparsa completamente.

Meritano di essere rilevati in questa osservazione i fatti seguenti:

1. La posizione più bassa del sopracciglio sinistro, coincidente colla *paralisi completa* del *m. frontale* e con la *paralisi parziale* del *m. orbicolare delle palpebre.*

2. La scomparsa del dislivello tra i due sopraccigli, coincidente col ritorno della motilità nel muscolo frontale.

3. Il formarsi della contrattura nei muscoli zigomatici iniziatasi col ripristinarsi della loro funzione motrice, mentre i muscoli elevatori del labbro e della pinna del naso continuano ad essere completamente paralizzati. È inoltre interessante il paragonare la posizione del solco naso-labiale in questo caso con quella osservata nel caso precedente. Qui il solco naso-labiale nella sua parte terminale è più francamente volto all'infuori, perchè l'azione dei muscoli zigomatici può esplicarsi liberamente, essendo paralizzati gli abbassatori dell'angolo labiale, che invece nel caso precedente sono contratturati.

4. La persistenza della RD completa anche su muscoli come il frontale e gli zigomatici, nei quali si è ripristinata la motilità volontaria. Questo fatto è ben lungi dall'essere eccezionale; lo abbiamo trovato all'inizio del primo caso e lo ritroveremo ancora in quello che forma oggetto della VII osservazione.

OSSERVAZIONE III. — Maddalena N., di anni 60, degente all'ospedale di Sant'Antonio, reparto donne, n. 106. La memoria dell'inferma è molto indebolita, dimodochè poco ricorda i suoi precedenti sia prossimi che remoti. Racconta come quattro o cinque anni addietro fosse colta improvvisamente da paralisi dell'arto inferiore destro; dopo circa due mesi guarì completamente. Il 4 di giugno 1899 ebbe un nuovo attacco di paralisi agli arti destri con interessamento del facciale sinistro. All'esame si rilevano le note caratteristiche di una grave paralisi facciale sinistra. I lineamenti sono enormemente stirati verso destra; la narice a sinistra notevolmente ristretta, la pinna nasale e l'angolo boccale più basso. Colpisce a primo aspetto il dislivello nella posizione delle due sopracciglia, quello di sinistra è molto più basso. I movimenti della faccia mancano completamente a sinistra, solo persiste la funzione *dell'orbicolare delle palpebre* e l'occlusione dell'occhio avviene in modo pressochè completo (1).

DIAGNOSI. — *Emiplegia alterna per lesione di circolo nella parte inferiore della protuberanza.*

OSSERVAZIONE IV. — Filippo N., di mesi 19, da Roma: si presentò all'ambulatorio nel febbraio 1899. Il padre è nervoso, irritabile e soffre frequentemente di cefalea; la madre, di nevralgia alle braccia; nè l'uno nè l'altra alcoolisti, nè sifilitici. Il bambino ammalò all'età di 7 mesi con febbre, frequente lamento e convulsioni generalizzate, che insorsero dopo 24 ore e durarono 6 giorni. Cessate le convulsioni fu notato che il bambino non poteva più chiudere l'occhio sinistro, nè reggersi in piedi, nè muovere le braccia, nè mantenere sollevata la testa, che cadeva dall'una o dall'altra parte. Dopo circa un mese tornarono i movimenti tutti, eccettuati quelli del braccio sinistro e della faccia.

*Esame obbiettivo* (1° gennaio 1900). — Bambino di normale sviluppo per la sua età, di costituzione linfatica, pannicolo adiposo scarso, masse muscolari flaccide. La commessura palpebrale sinistra è abitualmente più aperta della destra, il bambino non può chiudere l'occhio sinistro, nè corrugare il sopracciglio, nè increspare la fronte in pieghe trasverse, quando il bambino ride, la commissura labiale sinistra resta immobile. I muscoli della spalla e del braccio sinistro evidentemente atrofici; i movimenti di elevazione della spalla e del braccio completamente aboliti; il braccio sollevato ricade come massa inerte. La flessione dell'avambraccio piuttosto debole e incompleta, l'estensione normale; i movimenti tutti della mano e delle dita ben conservati. La sensibilità generale integra; impossibile la ricerca dei reflessi tendinei.

Il bambino può reggersi in piedi e camminare da solo senza alcun appoggio. Però solleva poco i piedi da terra e talvolta urta con la punta. I reflessi plantari e patellari ben conservati.

---

(1) Debbo i più vivi ringraziamenti al dott. LUZZATTO, che mi ha permesso di raccogliere questa osservazione nel suo reparto.

All'esame elettrico si nota una completa abolizione dell'eccitabilità galvano-faradica sia sul facciale sinistro, che su i muscoli da esso innervati. L'eccitabilità elettrica è anche abolita sui muscoli della spalla e sul bicipite brachiale, sui quali però si osserva la reazione a distanza.

Questo bambino fu sottoposto alla cura elettrica ed al 31 marzo 1900 si nota quanto segue: il *sopracciglio sinistro* è un *poco più basso* del destro. Il bambino è in *grado di chiudere l'occhio sinistro*, anche durante il sonno esso resta chiuso. L'eccitabilità elettrica sia galvanica che faradica è tornata sull'*orbicolare sinistro*, continua ad essere abolita sul nervo facciale e su tutti gli altri muscoli da esso innervati, compreso il frontale.

DIAGNOSI. — *Polioencefalomiellite.*

Queste due osservazioni non hanno bisogno di commenti. Esse dimostrano, come le due precedenti, per qual meccanismo si stabilisca la contrattura dell'orbicolare: essa è dovuta alla paralisi det muscolo frontale, suo antagonista indiretto.

L'osservazione seguente offre la controprova che l'interpetrazione data è esatta.

OSSERVAZIONE V. — Pieretti Pietro, di anni 8, da Roma, si presenta all'ambulatorio il 12 dicembre 1898.

Precedenti ereditari completamente negativi, genitori viventi e sani, cinque fratelli godono buona salute. Durante il morbillo, all'età di 2 anni, ebbe le convulsioni senza conseguenze di rilievo. L'infermità attuale data da 15 giorni ed insorse senza febbre, senza causa nota. Il Pieretti è un bambino ben sviluppato per la sua età, di colorito roseo. Presenta le note caratteristiche di una paralisi facciale destra. L'angolo boccale è più basso da questa parte, il solco naso-labiale scomparso; la pinna nasale più bassa, l'apertura della narice più ristretta. Il sopracciglio a destra è abbassato in massa. I movimenti nel dominio del facciale inferiore sono completamente aboliti, in quello del facciale superiore *persiste la motilità nell'orbicolare delle palpebre:* l'infermo può chiudere l'occhio sebbene incompletamente, ma non *corrugare la fronte in pieghe trasverse.*

Si nota inoltre stabismo interno intermittente a destra, che si rivelò dovuto a vizio di refrazione (esame del prof. PARISOTTI). La forza muscolare negli arti è ben conservata, la sensibilità generale integra, i reflessi tendinei vivacissimi. All'esame elettro-diagnostico si osserva: abolizione completa dell'eccitabilità faradica sul nervo e sul muscolo frontale destro, diminuzione di essa su tutti gli altri muscoli. L'eccitabilità galvanica sembra pure abolita sul nervo (I = 3MA), è indebolita sui muscoli, compreso il frontale, la scossa alla chiusura dell'anode, è più forte che alla chiusura del catode, ma non ha il carattere di lentezza, proprio della reazione degenerativa completa. Questo bambino guarì completamente: dopo un mese e mezzo di cura elettrica (galvano-faradizzazione) era completamente scomparsa ogni traccia di asimmetria tra i due lati, il sopracciglio aveva ripreso la sua posizione normale e la funzione motrice si era completamente ripristinata in tutti i muscoli, compreso il frontale. Nessun dubbio sulla diagnosi, la quale fu di *Paralisi periferica del facciale destro.*

In questo caso è evidente come la contrattura dell'orbicolare, la quale si rivelava con l'abbassamento del sopracciglio, fosse dovuta a una perdita dell'azione tonica del moscolo frontale, più gravemente offeso; appena questo ricuperò la sua funzione motrice, cessò il disequilibrio fra le forze toniche dei due muscoli antagonisti e dileguò anche l'apparente contrattura del muscolo orbicolare.

Le osservazioni che ho riportate dimostrano come le formazioni e le contratture facciali sieno dovute ad un disequilibrio nelle forze toniche. Se questo concetto patogenico è esatto non deve osservarsi contrattura quando la paralisi colpisce in modo eguale i muscoli facciali. Ciò resulta evidentemente dalle osservazioni seguenti:

OSSERVAZIONE VI. — Pasq. Francesco, di anni 48, di Amelia (Umbria). Precedenti ereditari negativi. All'età di 12 anni ebbe febbri di natura ignota: or fanno 15 anni soffrì di dolori al braccio destro con impossibilità di stringere la mano; questa infermità guarì completamente dopo tre mesi. È ammogliato da 25 anni, ha avuto undici figli, otto dei quali vivono in buona salute, gli altri morirono in tenera età di malattia ignota. Il P. ha sempre fatto il falegname, nega di aver commesso abusi, non si è esposto a cause reumatizzanti. L'attuale malattia risale al febbraio 1893, insorse improvvisa senza cause note.

*Esame obbiettivo* (15 febbraio 1900). — Uomo di media statura, regolarmente conformato, capelli castagno-scuri, baffi folti, spioventi, colorito pallido, zigomi leggermente sporgenti; sopracciglio sinistro sensibilmente più elevato del destro, fenditura palpebrale sinistra più aperta, il bordo palpebrale inferiore più basso, leggero entropion; congiuntiva palpebrale oculare fortemente arrossata da ambo la parti, ma più a sinistra. Il solco naso-labiale è completamente scomparso dal lato sinistro, l'angolo della bocca e la pinna nasale più in basso, la narice sinistra più stretta che dall'altro lato.

L'esame funzionale dimostra una paralisi completa in tutte le branche del facciale sinistro. Impossibilità assoluta di chiudere l'occhio e di corrugare la fronte: durante i tentativi di chiusura dell'occhio questo è deviato in alto e all'esterno. Immobilità completa della guancia e della bocca nell'atto di mostrare i denti, di fischiare, di soffiare e mentre il malato parla. Durante l'atto del soffiare, la gota sinistra si gonfia.

La lingua viene sporta con leggera deviazione verso destra. Il pilastro palatino sinistro è più basso, l'ugola deviata verso destra.

I reflessi dell'ugola e masseterino aboliti. Il reflesso corneale e congiuntivale mancano a sinistra. I reflessi tendinei degli arti normali.

Sensibilità generale perfettamente conservata.

L'olfatto è normale. Il gusto è abolito a sinistra sulla metà anteriore della lingua per tutti i sapori (saccarina, legno quassio, cloruro di sodio).

Nulla di notevole per gli altri sensi specifici.

*L'eccitabilità faradica e galvanica è completamente abolita a sinistra sia sul nervo facciale che sui muscoli da esso innervati.*



FIGURA II. Oss. VI. — Paralisi periferica del facciale sinistro, datante da 7 anni. Facies nella posizione di riposo. Atrofia completa e paralisi di tutti i muscoli facciali sinistri. Nessuna traccia di contrattura.

Questo caso è del massimo interesse per l'assoluta mancanza di ogni traccia di contrattura, come si rileva chiaramente da una semplice ispezione della fotografia (V. fig. II). La paralisi si è mantenuta completamente flaccida nonostante che la malattia dati da 7 anni; ogni traccia di eccitabilità elettrica è scomparsa; credo adunque che si possa con piena sicurezza presupporre una completa ed irreparabile atrofia dei muscoli facciali sinistri. Il caso che ho riferito dimostra chiaramente come le alterazioni muscolari gravissime non siano in grado di produrre la contrattura, e dà anche ragione del perchè negli animali non si è mai riesciti a produrre la contrattura facciale dopo la sezione del nervo: infatti questo caso per la gravità della lesione patologica, *equivale* ad una sezione completa del nervo. Il caso seguente dimostra come neanche le alterazioni di media intensità possono generare la contrattura, quando siano egualmente repartite sui varî muscoli facciali.

OSSERVAZIONE VII. — Forn. . . Adalgisa di anni venti, da Roma. Genitori viventi e sani, come pure 5 fratelli e 3 sorelle; sono tutti un po' nervosi e irritabili. La Forn. . . . non ha mai avuto malattia di carattere. Fu mestruata all'età di 12 anni e le mestruazioni si mantennero sempre regolari fino all'ora presente. L'attuale malattia risale al settembre 1894,

insorse senza causa nota con lacrimazione e difficoltà di chiudere l'occhio. Fu curata lungamente in questo ambulatorio, e all'inizio della malattia presentava le note di una paralisi flaccida totale del facciale destro.

*Esame obiettivo* (21 marzo 1900). — Statura media, conformazione regolare, capelli biondo-cupi, occhi cerulei. Si notano a destra i segni di una leggera paresi facciale: la pinna nasale e l'angolo boccale sono un poco più bassi da questo lato, il solco naso-labiale meno profondo che a sinistra. Le sopracciglia sono da ambedue le parti alla stessa altezza, però la fenditura palpebrale appare più ristretta a destra, perchè il *bordo della palpebra inferiore è sensibilmente più elevato.*

Tutti i movimenti a destra sono più deboli che dall'altro lato: durante l'atto di corrugare la fronte, il sopracciglio viene elevato assai meno a destra che a sinistra, l'occlusione dell'occhio avviene in modo completo, se fatta con un certo sforzo, altrimenti l'occhio resta leggermente socchiuso. Durante l'atto del parlare la parte destra delle labbra si muove pochissimo; durante il soffio l'aria sfugge dalla metà destra della bocca, però l'inferma può fischiare, elevare il labro inferiore sovrapponendolo al superiore ed atteggiare le labbra come per dare un bacio. Durante l'atto di mostrare i denti e del sorridere i solchi che si formano a destra sono un po' meno profondi che a sinistra, se questi movimenti sono molto accentuati l'occhio destro si chiude frequentemente. L'inferma non può chiudere isolatamente l'occhio destro. Presenta frequentemente scolo delle lacrime lungo la guancia destra.

*Esame elettro-diagnostico.* — L'eccitabilità faradica è diminuita sul nervo frontale, sul muscolo frontale, sul sopraccigliare e sull'orbicolare delle palpebre; lo è anche di più sui muscoli innervati dal facciale inferiore, orbicolare delle labbra, elevatori del labbro superiore e della pinna nasale, sui muscoli zigomatici, ecc. L'eccitabilità galvanica è diminuita notevolmente sul nervo e su tutti i muscoli, eccettuato gli elevatori del labbro e della pinna del naso, l'orbicolare delle labbra, sui quali è esagerata. Con I = 1MA, si manifesta una vivace contrazione sia all'apertura che alla chiusura del circuito, sensibilmente eguale per i due poli.

In questo caso si ha semplicemente una paresi diffusa a tutti i muscoli facciali destri, appena sensibile all'ispezione, la quale si manifesta in modo più evidente ad un attento esame durante i movimenti volontari. La tonicità muscolare è colpita in egual modo in tutti i muscoli, non vi è disequilibrio tra le varie forze toniche, per conseguenza manca la contrattura, non ostante che l'inizio della paralisi facciale risalga a 6 anni addietro. Unica traccia di contrattura si riscontra nell'orbicolare inferiore destro, ed è dimostrata da una maggiore elevatezza della palpebra inferiore, il cui margine ricopre la cornea per una estensione maggiore che a sinistra. Giova indagare le cause di questa contrattura. Ho già notato come l'inferma presenti epifora dell'occhio destro: ciò induce ad ammettere una paralisi del muscolo di Horner, la di cui azione sull'assorbimento delle lagrime fu posta in luce dal DUCHENNE. « Questo muscolo, così egli scrive, dà all'angolo interno dell'occhio la sua forma arrotondata, e nella sua paralisi l'angolo interno dell'occhio diviene acuto, i punti lacrimali si allontanano in fuori e non potendo più immergersi nel sacco lacrimale le lacrime scolano all'esterno ». Se l'azione di questo muscolo dà all'angolo interno dell'occhio la sua forma arrotondata, essa è contraria a quella esercitata dall'orbicolare inferiore, che gli dà invece una forma più acuta. Questi due muscoli possono adunque considerarsi come antagonisti, come ammette il POIRIER (1), e la leggera contrattura dell' orbicolare inferiore riceve nel mio caso una soddisfacente interpretazione dalla paralisi del muscolo di Horner, dimostrata dall'epifora. Ma alla genesi della contrattura concorre verosimilmente un'altra ragione. È noto come i muscoli elevatori della pinna del naso e del labbro inferiore mandino al muscolo orbitario alcuni fasci muscolari. Considerando le inserzioni di questi muscoli, è chiaro che essi debbono tendere ad abbassare la palpebra inferiore, la quale, quando

(1) Op. citata, pag. 331.

essi sono paretici ed ipotrofici, deve tendere ad elevarsi per l'azione del muscolo orbitario sano. Ciò è quanto si verifica in questo caso. Vedremo più innanzi come queste brevi considerazioni anatomo-fisiologiche diano il fondamento per interpretare lo spasmo associato presentato dall'inferma.

Dai fatti osservati emergono limpidamente le seguenti conclusioni:

1° La contrattura interessa i muscoli nei quali si sono ripristinate la motilità volontaria e l'eccitabilità elettrica, purchè i loro antagonisti siano paralizzati ed atrofici (le prime cinque osservazioni e la settima);

2° La contrattura di un muscolo è permanente, quando il suo antagonista è irreparabilmente paralizzato ed atrofico (osservazioni I, III e IV;

3° La contrattura scompare, quando ritorna il movimento volontario e l'eccitabilità elettrica nel muscolo antagonista (osservazioni II e V;

4° Manca la contrattura, quando tutti i muscoli sono completamente paralizzati (osservazione VI), o anche semplicemente paretici purchè lo siano in grado eguale (osservazione VII).

In base a queste conclusioni possiamo interpretare la contrattura osservata nei nostri infermi nel modo più semplice e più logico, come dovuta ad un disequilibrio delle forze toniche antagoniste dei vari gruppi muscolari.

Se si esaminano ora le altre teorie esistenti sulla contrattura facciale, le troviamo talmente vaghe ed ipotetiche da indurre nella convinzione che la mia interpretazione possa applicarsi, se non a tutti, alla maggior parte almeno dei casi di contrattura facciale.

Alcuni autori, come L'Erb ed il Bernhardt, ammettono per spiegare la contrattura delle gravi alterazioni nei muscoli contratti. Il Bernhardt presuppone un raggrinzamento del muscolo, dovuto ad un processo di miosite interstiziale, interessante i muscoli paralizzati (1). Anche l'Erb attribuisce la contrattura ad una alterazione istologica della fibra muscolare, identica a quella che si sviluppa nei muscoli di cui i nervi sono stati sezionati (2). A questa teoria sono state fatte obiezioni di molto valore da Hitzig, dallo Strauss e dal Foucher (3). Questi autori hanno osservato giustamente come la contrattura insorge nel momento in cui il movimento volontario si ristabilisce nelle parti paralizzate, per conseguenza quando i muscoli non si trovano più privi d'innervazione. Quest'affermazione è suffragata dalla grande autorità del Duchenne (4), il quale afferma di avere osservato un solo caso di paralisi reumatica del N. facciale, che dopo quattro anni era ancora completa e nella quale qualcuno dei muscoli paralizzati era contratturato; dai miei casi emerge in modo luminoso il rapporto diretto tra lo stabilirsi della contrattura ed il ritorno della motilità volontaria nei muscoli contratti.

L'Hitzig (5) presuppone per spiegare la contrattura uno stato d'irritazione abnorme del midollo allungato. Il Bernhardt obietta a questa teoria come sia poco comprensibile che un nucleo separato dal muscolo per distruzione del nervo, possa generare in questo delle condizioni spasmodiche. Questa obiezione perde molto nel suo valore, poichè non sono i muscoli contratti quelli la di cui innervazione è più gravemente offesa, ma quelli nei quali la condizione della motilità e del trofismo sono pres-

(1) Deutsches Archiv für Klinische Medizin, n. XXII, p. 387.
(2) Trattato di Elettroterapia.
(3) Archiv für Psychiatrie, V. III, P. 312, 601. — Foucher. Thèse de Paris, 1886.
(4) *Electrisation localisée*, p. 869.
(5) L. c.

sochè normali, come ho dimostrato più sopra. Ma alla teoria dell'HITZIG possono muoversi ben altre obiezioni.

L'HIRT chiama enigmatica l'irritazione bulbare ammessa dall'HITZIG (1). Vero è che recenti ricerche del DARCKSCHEWITSCH, del MARINESCO e del DEJERINE hanno dimostrato l'esistenza di alterazioni nei nuclei dei nervi motori quando questi sieno stati distrutti o per lesione sperimentale o per malattia. Segnatamente il DEJERINE ha descritto proprio nel nucleo del facciale delle alterazioni della sostanza cromatica in un caso di paralisi periferica a frigore del facciale stesso; ma tali alterazioni hanno carattere degenerativo, e non so comprendere per qual meccanismo potessero indurre degli spasmi muscolari.

Secondo ONIMUS la contrattura consecutiva alla paralisi del nervo sarebbe dovuta ad un lavoro irritativo che si produce nel momento della rigenerazione e dura finchè i filetti nervosi non hanno completamente riacquistato il loro stato normale. Ma da alcune delle mie osservazioni emerge invece la perfetta integrità dei muscoli contratturati: nella osservazione settima la paresi e le alterazioni dell'eccitabilità elettrica dimostrano che la rigenerazione non è stata completa nei muscoli paretici, non ostante manca ogni traccia di contrattura, sebbene la malattia dati da sei anni.

In conclusione, nessuna delle teorie esistenti si presta ad interpretare in modo esatto e soddisfacente i casi che ho esposto: invece l'interpretazione che propongo emerge limpidamente dalla diretta osservazione di essi, ha inoltre il vantaggio di essere in armonia coi principii generali che regolano lo stabilirsi delle contratture nelle paralisi periferiche; si tratta cioè di contratture secondarie dipendenti da un disequilibrio delle forze toniche antagoniste prodotto dall'atrofia di alcuni gruppi muscolari, non di un eccesso di tonicità che colpisca in modo primario i muscoli contratturati.

Pertanto allo stesso modo che nelle paralisi periferiche degli arti, possono aversi, sebbene molto eccezionalmente, dei veri e propri fenomeni spastici, così non può escludersi che anche la contrattura dei muscoli facciali non possa essere in qualche caso primitiva. Ma questo fatto dovrebbe essere eccezionalissimo.

Resta ora a vedere se i fatti osservati e la interpretazione che ne ho dato possano gettare qualche luce sulla genesi degli spasmi associati. Essi si verificano in due de' miei malati, cioè quelli che formano oggetto della prima e della settima osservazione, e sono caratterizzati dal chiudersi dell'occhio mentre l'infermo parla o ride. L'HITZIG spiega anche questo fenomeno coll'aumentata eccitabilità del midollo.

Il BERNHARDT adotta la stessa interpretazione che JACOBI dà di un fenomeno simile verificatosi in un caso di paralisi del N. radiale (2). JACOBI crede (3): 1° che gli sforzi fatti durante la lunga durata della paralisi per far contrarre i muscoli paralizzati comunichino ai relativi centri d'innervazione un'energia superiore alla norma, dimodochè lo stimolo si propaghi ai centri più vicini stimolando i muscoli dello stesso territorio; 2° che diminuisca in modo abnorme la resistenza alla conduzione nelle relative vie nervose; 3° che durante il periodo paralitico l'energia volitiva sia diretta all'eccitamento della totalità dei muscoli paralizzati e quindi si perda in parte la capacità di agire su una porzione del centro comune di questi muscoli.

(1) Trattato delle malattie nervose.
(2-3) Berliner klinische Wochenschrift, 1892.

Ambedue queste teorie sono puramente ipotetiche: la seguente mi sembra più in armonia coi dati fisiologici e con fenomeni osservati nei miei infermi. Ricordo anzitutto alcune nozioni fondamentali sul meccanismo dell'espressione mimica. È noto come nei vari atteggiamenti emotivi non si contrae mai isolatamente un solo muscolo facciale, ma entrano sempre in azione diversi muscoli; è dalle loro azioni combinate, dalla grande varietà di tali combinazioni, dalla maggiore o minore intensità della contrazione spiegata da ciascun muscolo, che risultano le infinite sfumature che caratterizzano la fisionomia umana nei vari stati emotivi e nei vari individui. Per es. l'orbicolare appartiene ad un grandissimo numero di espressioni e di emozioni: cito la benevolenza, la concentrazione, il dubbio, il disprezzo, la decisione, la noia, la vergogna, il sorriso ed il riso, il capriccio, la tristezza, il dolore, la collera; tutti stati emotivi *nei quali un certo restringimento della fenditura palpebrale* accompagna altre contrazioni dei muscoli della faccia (1).

Ciò posto, non è egli logico il considerare il frequente socchiudersi dell'occhio nei miei infermi durante gli stati emotivi come l'esagerazione di un fatto fisiologico? E tale esagerazione non trova una [ragione semplice ed adeguata nella contrattura permanente del muscolo orbitario, occasionata dal difetto o dalla mancanza di tonicità dei suoi antagonisti? Io credo che si possa francamente rispondere coll'affermativa: l'interpretazione che ho dato, quadra ai miei casi assai meglio, se non erro, delle ipotetiche teorie del Bernhardt e dell'Hitzig; io non intendo però di estenderla a tutti i casi congeneri, poichè sarebbe temerità il trarre da due sole osservazioni una conclusione così generale.

Mi sembra ora interessante esporre alcune considerazioni sulla prognosi e sulla terapia della contrattura in ordine alla teoria esposta. Se questa è vera, è chiaro che l'esito della contrattura dipende dalla curabilità dell'atrofia e della paralisi dei muscoli antagonisti a quelli contratti. L'esattezza di questa presunzione resulta in modo evidente dalle mie osservazioni seconda e quinta: in questi casi la contrattura dell'orbicolare si è dissipata col ritorno della motilità nel muscolo frontale. Senonchè il giudizio sulla curabilità dell'atrofia è talvolta pei muscoli facciali straordinariamente difficile; la conservazione della eccitabilità faradica include una prognosi favorevole, ma la sua abolizione non dà un criterio sicuro per stabilirne una sfavorevole; i malati che formano oggetto della prima, seconda e settima osservazione, hanno presentato lungamente tale abolizione su tutti i muscoli facciali, non ostante la motilità volontaria si è ripristinata sulla maggior parte di essi. Neanche il carattere torpido della contrazione galvanica con predominio della C An ha un valore prognostico assoluto; questo fenomeno si riscontrava nei malati suddetti sui muscoli zigomatici, i quali non ostante guarirono: lo stesso può dirsi della esagerazione della eccitabilita galvanica: per es. la mia osservazione seconda, nella quale il muscolo frontale, che reagiva vivacemente a corrente minima (1/2 MA), va ora riacquistando la motilità volontaria, e l'osservazione settima. In conclusione solo la persistenza della eccitabilità faradica *su tutti* i muscoli facciali permette di stabilire un giudizio sicuro e di formulare una prognosi favorevole: in ogni altro caso la prognosi dev'essere riservata. Pertanto io credo verosimile che questo facile manifestarsi della RD anche nelle paralisi facciali destinate a guarire dipenda dalla esiguità dei muscoli facciali: essi presentano una capacità

(1) Poirier, l. c., p. 333.

minima in confronto dei muscoli degli arti, e si trovano quindi in condizioni fisiche meno favorevoli al manifestarsi della contrazione sotto lo stimolo elettrico. In un mio precedente lavoro (1) svolsi ampiamente questa teoria, colla quale tentai spiegare il perchè nelle paralisi atrofiche dell'infanzia e segnatamente in quella dei muscoli brevi come il deltoide la R D completa non dia fondamento sicuro ad un giudizio prognostico infausto, analogamente a quanto si verifica nelle paralisi facciali. Riserbandomi di tornare su questo argomento in altro lavoro, termino con alcune considerazioni intorno alla terapia della contrattura.

Ricordo anzitutto come sino dai tempi del DUCHENNE si è discusso se sia più opportuno l'uso delle correnti indotte o delle correnti galvaniche nella cura delle paralisi facciali. Le une e le altre sono state incolpate di favorire lo sviluppo della contrattura. La teoria che ho esposto in questo lavoro, concilia, se non erro, queste opinioni così discordi. Infatti l'elettricità inducendo a più rapida guarigione i muscoli meno gravemente offesi, renderà più intenso ed evidente il disequilibrio tra la tonicità di questi e quella dei muscoli, nei quali il processo degenerativo è irreparabile; in altri termini affretterà il manifestarsi della contrattura. Ora è chiaro che a questo risultato contribuirà in grado diverso la corrente galvanica o la indotta, a seconda del grado e della estensione dei disordini trofici: se questi non sono molto profondi, se alcuni muscoli sono eccitabili alle correnti indotte, queste favoriranno in alto grado la loro nutrizione e per conseguenza il loro predominio sugli antagonisti atrofici. Ma se i muscoli stessi sono ineccitabili alle correnti indotte, è chiaro che allo stesso risultato e alla conseguente contrattura si arriverà più facilmente colle correnti galvaniche, alle quali si suole ricorrere nei processi degenerativi gravi.

La scelta dunque del metodo elettro-terapico è determinata dalla topografia e dalla gravità dei disordini trofici. Se questi sono egualmente estesi a tutti i muscoli facciali, e se non sono molto gravi, si ricorrerà con vantaggio alla galvano-faradizzazione, che costituisce il metodo più energico per rialzare la nutrizione muscolare. Ma se vi sono gruppi muscolari profondamente offesi ed altri sui quali la lesione appaia meno grave, bisognerà volgere ogni cura alla guarigione dei primi, cercando di localizzare ad essi soli lo stimolo elettrico (meglio in forma di debolissime correnti galvaniche) e rispettando completamente i secondi; poichè più del danno di una leggera paresi è maggiore quello di una contrattura sia sotto il riguardo estetico che funzionale. Certamente, neanche con questo metodo si riuscirà in ogni caso ad evitare lo stabilirsi della contrattura. Dai casi osservati credo possano trarsi le seguenti

## CONCLUSIONI:

1. La contrattura che segue alle paralisi periferiche del facciale è dovuta ad un disequilibrio delle forze toniche antagoniste dei muscoli facciali.

2. Gli spasmi associati, possono interpretarsi come effetto di una contrazione, che avviene anche allo stato fisiologico sebbene in grado molto più lieve, e che si esagera nei nostri casi per la mancante azione frenatrice dei muscoli antagonisti atrofici.

3. La prognosi della contrattura dipende dalla maggiore o minore curabilità della paralisi e dell'atrofia che interessa gli antagonisti dei muscoli contratturati.

---

(I) F. GHILARDUCCI. *Sopra una nuova forma di reazione degenerativa.* Il Policlinico, 1895.

II.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Pisa
diretto dal Prof. A. MAFFUCCI

# Ricerche istologiche e sperimentali sulla distruzione e rigenerazione del parenchima splenico nelle malattie d'infezione

per il Dott. ALBERTO MICHELAZZI, Aiuto.

In precedenti ricerche mi sono occupato della funzione che la milza esercita nelle infezioni. Continuando a lavorare su quest'organo, mi è sembrato che in questo campo, per quanto largamente sfruttato, potesse trovare esplicazione quasi completamente nuova lo studio di un fatto, che ad ogni istante la clinica ci fa osservare. La milza è uno degli organi che più direttamente risente di una infezione penetrata nell'organismo. La patogenesi e il significato del tumore di milza, lungamente studiato e discusso, e di cui in un precedente lavoro ho avuto luogo di occuparmi, sembra, nello stato attuale delle nostre cognizioni scientifiche sull'argomento, abbastanza esattamente definito. Lo studio di un fatto che ad ogni istante si verifica semeiologicamente nel corso di una malattia infettiva, è stato fino ad oggi lasciato quasi completamente da parte dalla patologia sperimentale.

Noi vediamo infatti un imponente tumore di milza verificatosi nel corso di una infezione, gradatamente ridursi collo scomparire dell'infezione stessa; così avviene di un tumore di milza da malaria, da tifo, ecc., e possiam dire che ciò avvenga in tutte quelle infezioni in cui si verifica un tumore di milza, le quali volgono a guarigione.

La clinica e la patologia sperimentale poco sino ad oggi si sono occupate del modo col quale si riduce un tumore di milza, e come il parenchima splenico possa, dopo una grave infezione, ritornare allo stato normale.

Il reperto istologico di milze fortemente tumefatte per una infezione, ha dimostrato e fatti congestivi alcune volte, e fatti iperplastici altre, ed altre volte ancora necrosi più o meno circoscritte del parenchima splenico.

In altri casi di infezioni gravi, di poi guarite, ed in cui semeiologicamente si è potuto dimostrare forte tumore di milza è lecito indurre che nel parenchima splenico sieno avvenute le stesse gravi alterazioni, da noi riscontrate al tavolo anatomico, e al microscopio, in casi di infezioni seguite da morte.

Eppure la milza, caduta completamente l'infezione, si riduce di volume, e ritorna al suo stato normale. E che ad esempio dopo un'infezione tifosa guarita la milza ritorni al suo stato primiero, lo dimostrano i numerosi esami istologici che si sono eseguiti su milze di individui che una volta soffrirono l'infezione tifosa, e che molto tempo dopo son morti poi di altra malattia. In tali milze, ben di rado si possono riscontrare lesioni che accennino alla pregressa infezione tifica.

Possiamo in generale dire che pochi sono quegli individui che vengono al tavolo anatomico, e che nella lor vita, per un'infezione anche leggiera, non abbiano avuto un leggiero tumore splenico, il più delle volte passato inosservato. Non per questo noi riscontriamo in tali milze, di cui ci è dato poter fare il reperto istologico, alterazioni che stieno in rapporto colle lesioni che una volta in quest'organo si stabilirono Segno evidente che un processo di rigenerazione di elementi già alterati o addirittura mortificati, si svolge in quest'organo, per ritornare al suo stato fisiologico. Come in quest'organo in cui un'infezione provoca alterazioni più o meno gravi, che variano nei limiti i più ampi, dalla semplice iperemia venosa, fino a necrosi più o meno ampie del perenchima splenico, può aversi il completo rinnovellamento del tessuto? Come avvenga la rigenerazione del parenchima epatico in seguito ad epatiti parenchimali, come la rigenerazione dell'epitelio renale in seguito a nefriti, come la rigenerazione di una glandula linfatica in seguito a processi infiammatori, è stato largamente studiato e dimostrato.

Il meccanismo di questa *restitutio ad integrum* della milza dopo un'infezione, mi sono proposto di studiare con questa serie di ricerche istologiche e sperimentali.

## ESPOSIZIONE STORICA INTORNO ALLA RIGENERAZIONE, TUMORE, FAGOCITISMO ED EMBRIOGENESI DELLA MILZA.

*Rigenerazioni in genere.* — Le rigenerazioni in genere, debbono essere distinte in patologiche, cioè consecutive a lesioni che si sono stabilite in un punto qualunque del nostro organismo, ed in fisiologiche. Le rigenerazioni fisiologiche comprendono tutta quella serie di fenomeni di rinnovellamento cellulare che costituiscono l'essenza stessa della vita. Tali fenomeni di rigenerazione fisiologica furono largamente studiati in tutta la serie zoologica, e nei protozoari i fenomeni di rigenerazione traumatica sono stati oggetto di lunghissime esperienze di merotomia. Lo studio della rigenerazione degli organi e tessuti si è esteso su vasta scala zoologica, e dai protozoari, come abbiamo detto, si è passati agli echinodermi, ai lombricoidi, ai molluschi, sino ai vertebrati in genere. Se noi seguiamo questo lunghissimo studio sulla rigenerazione, noi vediamo che questa avviene tanto più semplicemente e perfettamente, quanto più l'animale è giovane. Con quale meccanismo si opera tale rigenerazione? Da molti ricercatori è stata studiata la rigenerazione in certi vermi, e si è riconosciuto che tale rigenerazione si opera mediante un completo ritorno dell'organo o tessuto allo stato embrionale. Nei vertebrati si è dimostrato che i fenomeni di rigenerazione che avvengono nel sistema nervoso, nei nervi periferici, nel fegato, nel sistema osseo sono fenomeni che hanno diretta attinenza col meccanismo di formazione che si verifica nella vita embrionale. Tale rigenerazione con caratteri embrionali, avviene ancora nella milza dopo un'infezione?

*Rigenerazione della milza.* — La letteratura sulla rigenerazione del parenchima splenico non è molto vasta. La maggior parte dei ricercatori hanno studiato la rigenerazione della milza in seguito ad ablazioni più o meno estese

di quest'organo, ed hanno quindi studiato il fatto più dal lato fisiologico che da quello patologico.

Per passare brevemente in rivista la non molto abbondante letteratura che esiste sull'argomento, farò qui menzione dei principali lavori, ai quali, e per la importanza loro, e per l'autorità degli sperimentatori, sembrami utile rapidamente accennare.

La rigenerazione della milza fu per il primo osservata da ZAMBECCARI, il quale, nel mesentere di un cane splenectomizzato, osservò diverse neoformazioni, di differente volume, simili a ganglii linfatici.

La riproduzione della milza dopo la sua estirpazione, sarebbe stata osservata anche da LUSSANA, GERLACH ed EBERHARDT, nella rana. PHILIPEAUX, estirpata la milza a dei topi bianchi, ha visto, dopo diciotto mesi, la completa rigenerazione di quest'organo. Tali risultati sono infirmati dalle esperienze di PEYRANI, il quale nei porcellini d'India non vide mai nuove formazioni di milza, dopo l'ablazione di quest'organo. Si giunge così ai classici lavori di TIZZONI e FILETI sull'argomento. Dopo la splenectomia nel cane, fu da questi autori osservata una neoformazione di noduli splenici, a preferenza nel grande epiploon, fino al numero di sessanta. Due anni dopo, in un nuovo lavoro sulla neoformazione della milza, consecutiva a processi patologici della milza primaria, TIZZONI esponeva una serie di esperienze e di studi secondo i quali si avrebbe neoformazione di noduli splenici accessori in casi di alterazioni patologiche della milza grande, e a preferenza per splenite indurante di quest'organo. Questi noduli neoformati sarebbero tanto più numerosi, quanto più il processo patologico della milza sarebbe intenso. Tali noduli di neoformazione si troverebbero a preferenza disseminati nel ligamento gastro-splenico.

FOÀ al contrario negherebbe questa neoformazione di noduli splenici, dopo l'ablazione della milza. Lo stesso TIZZONI posteriormente (1884) non avrebbe potuto riscontrare dopo la splenectomia nei conigli alcuna neoformazione di noduli splenici. ETERNOD avrebbe visto realmente la neoformazione di una piccola milza dopo 160 giorni, in una giovane volpe operata di splenectomia.

I risultati dagli sperimentatori ottenuti colla splenectomia parziale negli animali si discostano alquanto da quelli ottenuti colla splenectomia totale. FOÀ ha eseguito negli animali escissioni cuneiformi di milza alcune volte, altre volte ha profondamente cauterizzato quest'organo col termocauterio. Egli al reperto istologico di queste milze ha osservato una grande quantità di elementi nucleari in gemmazione simili a quelli che si riscontrano nella milza fetale.

Dopo un mese dall'operazione ha potuto osservare forte iperplasia dei follicoli di Malpighi, la polpa splenica in fase evidentemente ematopoietica, con grande quantità di corpuscoli rossi nucleati. Quest'autore crede che in seguito alla distruzione parziale della milza, si operi in quest'organo una rigenerazione degli elementi splenici distrutti, collo stesso meccanismo che si osserva nello sviluppo embrionale della milza. GRIFFINI e TIZZONI pure credono che la perdita di sostanza artificialmente portata sulla milza, sia riparata dalla neoformazione di un tessuto connettivo embrionale, derivante o dalla trasformazione diretta dell'epiploon insinuatosi nella ferita della milza, o dalla proliferazione stessa del-

l'epiploon fattosi aderente alla superficie della milza in prossimità dell'incisione.

Uno dei lavori più recenti sulla rigenerazione parziale della milza, appartiene a Krebsbach. Secondo quest'autore che ha esperimentato sui conigli, la perdita di sostanza che artificialmente si porta sulla milza, viene in capo a pochi giorni riparata con un tessuto identico a quello splenico, in seguito a mitosi attivissime degli elementi fissi della polpa splenica, al tempo stesso che si vede comparire nelle maglie della polpa, un numero grandissimo di leucociti mononucleati.

Ceresole infine, in una lunga serie di esperienze, di recente pubblicate, dice che la rigenerazione parziale della milza non si effettua realmente. Si ha la cicatrice della ferita, per una divisione indiretta delle cellule fisse del reticolo della milza, in prossimità della ferita stessa. La divisione indiretta si riscontra specialmente nei primi giorni dopo l'operazione. Quanto più ce ne allontaniamo queste figure mitotiche si fanno sempre più scarse, e il tessuto connettivo che riempie la ferita splenica, va facendosi man mano più denso.

La casuistica che abbiamo di neoformazione di noduli splenici nell'uomo per alterazione della milza, è abbastanza scarsa. Un caso molto importante appar_ tiene al prof. Maffucci. Come il Tizzoni nel cane, per splenite indurante ha potuto osservare una neoformazione di milze accessorie, così il caso illustrato dal prof. Maffucci si riferisce ad un individuo di cui la milza all'autopsia fu riscontrata fortemente atrofica, con trabecole fortemente ispessite, che solcavano irregolarmente il parenchima splenico.

Coll'esame microscopico si riscontrarono nella milza una serie d'infarti, residui dei quali erano profonde cicatrici nel parenchima stesso. Nel legamento gastro-splenico, si riscontrarono una gran quantità di piccoli noduli di colorito rosso fosco, alcuni della grandezza di un pisello, altri innumerevoli, grandi quanto la testa di uno spillo. Nel mesocolon, nel grande omento, si trovarono altri noduli disseminati, di varia grandezza. Nel mesentere le glandule linfatiche erano ingrandite, e si trovavano allo stadio midollare. Caso questo importantissimo, di neoformazione di piccole milze nell'uomo, per processo patologico della milza grande. Ciò che alcuni degli sperimentatori precedentemente citati, ottennero coll'estirpazione parziale o totale della milza, si osservò nell'uomo nel caso illustrato dal prof. Maffucci, distrutta quasi completamente la milza grande, da processi patologici. Alla rigenerazione della milza secondo il prof. Maffucci concorrerebbe il grande omento, quando si stabiliscano aderenze tra questo e la milza stessa. I follicoli peritoneali si potrebbero iperplasizzare per funzione vicariante nelle lesioni spleniche come il tessuto dell'omento, trasformandosi in tessuto adenoide, potrebbe contribuire alle rigenerazione della milza.

Un caso consimile, di milze soprannumerarie, è quello di recente studiato dal prof. Tedeschi. Il caso del prof. Tedeschi ha molta analogia con quello sopra descritto. Si trattava di una giovane donna, all'autopsia della quale furono riscontrate due milze soprannumerarie del volume di una noce avellana, nell'epiploon gastro colico. Nel grande omento altri moltissimi noduli (circa 50) di aspetto splenico, di differente volume. La milza grande ectopica, di forma irre-

golare, con vari infossamenti, con capsula tesa ed ispessita. La superficie di taglio si presentava di colorito rossastro, e qua e là disseminati piccoli punti grigio rossastri, ricordanti i corpuscoli di Malpighi. L'autore crede che per la torsione del peduncolo splenico in seguito allo spostamento della milza, si sieno nella milza stessa verificati degli infarti, che hanno ridotto notevolmente la massa di quest'organo, determinando una condizione non dissimile a quella che si verifica nelle resezioni spleniche sperimentali. In tal modo le milze soprannumerarie sarebbero non un fatto congenito, ma l'esponente di una neoformazione di tessuto splenico, in seguito a parziale abolizione funzionale della milza grande.

Infine, un altro caso abbastanza interessante è quello di recente studiato da Albrecht. Quest'autore ha trovato una grande quantità di piccoli noduli di grandezza varia, disseminati su tutto quanto il peritoneo e sul mesentere. Al reperto istologico, tali noduli sono stati riscontrati costituiti da tessuto splenico.

Nel campo patologico, abbiamo ben poco sulla rigenerazione della milza. Lo studio della distruzione e della consecutiva rigenerazione del parenchima splenico nelle infezioni fu già intrapreso dal mio maestro prof. Maffucci (1). Le

(1) È una nota preliminare pubblicata nel 1883 nel giornale « Il movimento medico-chirurgico, » anno XV, fasc. VI, Napoli. In questa nota sono descritte le alterazioni riscontrate nelle milze di cinque cani, uccisi a diversi periodi dell'infezione. Le conclusioni dell'autore sono le segnenti:

I. Nell'esperimento primo si è avuta una formazione di nuovi elementi nella polpa e nei follicoli, e trasformazione del reticolo in fibrille grosse e di struttura granulosa, come pure la dilatazione di tutti gli spazi connettivali, capsulari, trabecolari e perivasali.

II. Nel secondo esperimento gli elementi neoformati dei follicoli, dei cordoni midollari, e del resto della polpa, si sono ingranditi di volume e sostanza, e si sono verificati ancora tutti i fatti del caso precedente, perchè il processo infiammatorio trovasi ancora nelle sue prime fasi, specialmente nella dilatazione degli spazi connettivali.

III. Passando più tempo gli elementi giovani neoformati della milza hanno acquistato un vero carattere epitelioide, con la scomparsa della sostanza delle fibrille del reticolo, dietro la loro trasformazione in granuli protoplasmatici.

IV. Persistendo il processo infiammatorio sotto la stessa causa; ma di minore intensità, gli elementi neoformati perdono in parte la loro sostanza, e divengono più piccoli, non perdendo il loro carattere di giovani elementi, e fra gli stessi gradatamente comincia a riformarsi di nuovo una sostanza intercellulare, e si ricostituisce l'antico reticolo; e si ricostituiscono i vasi e le trabecole con elementi molto giovani.

V. Finalmente tutta questa produzione di giovani elementi riprende il carattere di un tessuto linfoide adulto.

VI. Con la perfetta formazione di un tessuto embrionale senza sostanza intercellulare nel terzo esperimento, coincideva il massimo numero di cellule con nucleo in gemmazione.

VII. La formazione di un tessuto linfoide perfetto nel 4° esperimento coincideva con la scarsezza di corpuscoli rossi nucleati nell'esame a fresco della milza, e con l'abbondanza dei leucociti.

VIII. La milza per questi fatti sopra accennati è passata dallo stato adulto all'embrionale, rinnovando i suoi elementi, perdendo il loro tipo di struttura, ma di nuovo è ritornata allo stato adulto, rifacendo il suo parenchima sul tipo normale.

IX. Il prodotto funzionale della milza ha seguìto le stesse fasi della vita embrionale ed adulta, a seconda lo stadio che quest'organo ha attraversato.

X. Tutti questi fatti riscontrati nella milza sono in accordo con quanto si verifica negli altri tessuti connettivi sottoposti ad un processo infiammatorio di una certa durata, cioè che dopo la formazione di un tessuto embrionale di granulazione passa in un tessuto adulto fibroso, la cosidetta cicatrice, o nella perfetta ripristinazione del tessuto matrice, come è avvenuto nella milza.

scarsissime cognizioni di batteriologia che allora si avevano, non permisero al prof. Maffucci di potere sperimentare sugli animali servendosi di virus attivi ben definiti, e di potere fare uno studio del tutto completo sull'argomento. Egli determinava il tumore di milza nei cani iniettando nel peritoneo delle sostanze putride, ed andava poi a studiare le alterazioni che si andavano svolgendo nella milza, nel corso dell'infezione.

Con mezzi molto più vasti, precisi e sicuri a mia disposizione, ho ripreso lo studio di quest'argomento, intraprendendo una lunga serie di esperienze, e facendo osservazioni collaterali sul modo di decorrere della temperatura negli animali d'esperimento in relazione alle lesioni spleniche, e sulla più o meno alterata funzione ematopoietica della milza che in alcune esperienze ho studiato, nei diversi periodi di distruzione e di rigenerazione della milza stessa.

*Tumore di milza.* — Occupandomi della rigenerazione del parenchima splenico nei morbi d'infezione, sembrami indispensabile accennare sommariamente alle più autorevoli interpetrazioni, che valorosi scienziati hanno dato al tumore di milza. Sintoma quasi costante, ora più, ora meno accentuato a seconda della gravità e della natura della malattia, è il tumore di milza nel corso di un'infezione. Birch-Hirschfeld considera il tumore di milza come una splenite acuta, mentre Ziegler crede che la tumefazione della milza sia determinata quasi esclusivamente da un'iperemia congestiva. Sokoloff ritiene che i microrganismi che entrano in circolo e recapitano nella milza, irritino le cellule della polpa, e causino l'ostruzione dei vasi, per cui il tumore di milza sarebbe determinato dalla stasi che si verifica nella milza, in seguito all'occlusione vasale. Erlich e Pomfich considerano il tumore splenico quasi completamente d'origine spodogena, cioè determinato dal disfacimento degli elementi figurati del sangue che si ha nel corso di un'infezione.

Orth crede che il tumore acuto di milza sia a preferenza determinato da una forte iperplasia delle cellule endoteliali spleniche, prodotta dallo stimolo che esercitano su di esse i veleni batterici, che si trovano nell'organismo nel corso di un'infezione. Uno studio accurato sul tumore di milza appartiene a Martinotti e Barbacci.

Rindfleisch crede che la tumefazione della milza che si osserva in molte malattie infettive, sia determinata dall'enorme distruzione di corpuscoli rossi che si effettua in quest'organo durante la malattia da infezione. Per Rivalta che ha studiato il tumore di milza infettivo, esso sarebbe l'esponente di una iperattività neoformativa dell'organo, determinata da cause tossiche.

*Fagocitosi.* — La tumefazione della milza ci indica quanta parte giuochi quest'organo nel corso di un'infezione. In una larga serie di malattie infettive, il suo volume aumenta, principalmente quando i germi patogeni si trovano direttamente nel sangue, o più specialmente quando essi si sviluppano a preferenza nella polpa splenica, come avviene nel tifo, nella malaria, ecc. Nel corso della malattia da infezione, questo viscere lo troviamo fortemente congesto, tumefatto; esso diviene allora la sede di un'attiva proliferazione di elementi cellulari, di un'intensa fagocitosi, favorita specialmente dalla lentezza della circolazione splenica. La funzione fagocitaria, che si effettua in tutto l'organismo, ma a prefe-

renza nella milza, ci spiega in molte infezioni il significato del tumore di milza. Questa proprietà fagocitica non la posseggono solo i leucociti, e di essi solo gli uninucleari grossi e piccoli; una funzione attivamente fagocitaria viene esercitata ancora dalle cellule stellate del fegato, e dalle cellule endoteliali della polpa splenica a preferenza. È in queste ultime cellule in cui si è potuta dimostrare attivissima la fagocitosi, contro i microrganismi che tanto facilmente recapitano nella milza. La fagocitosi però, questa funzione tanto importante della vita animale, non si esplica, come ben sappiamo, dalla patologia in modo uguale su tutti i microrganismi; possiam dire che quanto più i microbi sono patogeni, tanto meno essi vengono incorporati dai fagociti, e quindi l'infezione acquista i caratteri di una eccezionale gravità. Così avviene nel colèra dei polli, nella setticemia delle cavie, ecc., malattie queste in cui la fagocitosi è minima, ed in cui troviamo nel sangue una quantità enorme di microrganismi liberi. In altre infezioni poi, per quanto avvenga una chemiotassi positiva, e quindi molto intensa sia la fagocitosi, pure la sostanza fortemente tossica secreta dai microrganismi, paralizza il potere distruttore fagocitario dei leucociti, ed avviene allora la morte per avvelenamento dei leucociti stessi, i quali, sia quelli che muoiono nel circolo generale, sia quelli che nei vari organi linfatici combattono contro l'infezione invadente e soccombono, vengono presi, e dalla corrente sanguigna portati nella milza, ove coi corpuscoli rossi pure in distruzione, contribuiscono alla formazione di quel tumore di milza di origine spodogena che in molte infezioni si osserva. In queste infezioni a decorso acuto con potere fortemente tossico, maggiore è la distruzione degli elementi figurati del sangue che si opera nel circolo gnerale, maggiori le alterazioni, fino a vere necrosi, che si riscontrano nella milza. In infezioni a decorso cronico invece, quali la tubercolosi, la lebbra, il farcino, in cui il fagocitismo è molto attivo, perchè lenta è la intossicazione, difficilmente si riscontra un vero tumore di milza, ed in quest'organo si riscontrano minori alterazioni. Spesso in queste infezioni, a meno che lesioni tubercolari vere e proprie non si sieno stabilite nella milza, si trova in quest'organo al massimo un'iperplasia follicolare, che sta a dimostrare la iperattività formativa leucocitaria di cui l'organismo ha bisogno per lottare contro l'infezione. Ed è nel corso di queste infezioni a decorso cronico che se andiamo a studiare come la milza, tutti gli altri apparecchi linfatici dell'organismo, noi, specialmente all'inizio dell'infezione troveremo nelle glandule linfatiche uno stadio iperplastico, midollare delle stesse, che ha identico significato morfologico della iperplasia dei follicoli della milza, che si verifica in queste infezioni. È coll'aiuto di questi elementi linfoidi che l'organismo vince un'infezione. Se tali leucociti poi sieno antagonisti alla vita batterica per le loro proprietà fagocitarie, o perchè abbiano il potere di secernere una sostanza capace di rendere l'organismo inadatto alla vita batterica, è una questione non ancora completamente risoluta. Hankin sostiene in proposito la dottrina degli *alessociti*. Con questo nome egli qualifica le cellule eosinofile di Ehrlich. Questi leucociti avrebbero la proprietà di secernere delle alessine o sostanze germicide, le quali si diffonderebbero nel plasma sanguigno. Per Hankin alcuni elementi avrebbero proprietà esclusivamente fagocitarie, altri, mancanti assolutamente di tali proprietà, quali le cellule eosinofile,

agirebbero contro i microrganismi, in virtù delle loro speciali secrezioni. Questo autore ha scoperto nella milza a preferenza dei proteidi, delle globuline difensive, che non sarebbero che secrezione diretta di questa varietà di leucociti, che si trova in abbondanza nella milza. KANTHACK e BUCHNER, ammettono essi pure nelle forme eosinofile una secrezione antagonista alla vita batterica. Comunque, è alle diverse proprietà dei leucociti, che noi dobbiamo la parte maggiore di resistenza, che opponiamo contro un'infezione. Quanto dunque è provvidenziale per l'organismo, la distribuzione in grande quantità del tessuto linfoadenoideo, da cui le cellule migratorie provengono, e si spargono in tutto l'organismo, alla difesa dello stesso contro un'infezione invadente!

*Rigenerazione degli organi linfatici.* — I fenomeni di rigenerazione che avvengono nella milza in seguito ad un'infezione, trovano un riscontro esatto nel meccanismo di rigenerazione, che in altri organi simili si verifica. Nelle glandule linfatiche infatti si è studiato il meccanismo della rigenerazione loro, dopo un processo patologico. Quanto è dunque importante, accanto allo studio della rigenerazione del parenchima splenico, lo studio della rigenerazione del parenchima delle glandule linfatiche. Su questo argomento pure, ha portato la sua contribuzione sperimentale il prof. MAFFUCCI.

Era infatti di grande importanza lo studiare come una glandula possa ritornare al suo stato normale, dopo essersi tumefatta, dopo essere stata presa da un processo morboso. Il prof. MAFFUCCI ha potuto sperimentalmente riprodurre nei cani lesioni glandulari più o meno gravi. Studiando poi istologicamente le glandule stesse a diversi periodi dell'infezione, esso ha potuto dimostrare che il periodo d'ingorgo delle glandule linfatiche è costituito da un'attiva proliferazione degli elementi endoteliali e da un accumulo maggiore di elementi linfoidi. Tutta questa neoformazione, cade in degenerazione grassa, mentre il tessuto della capsula e dello stroma della glandula acquista carattere mixomatoso. Dagli endoteli residuali si inizia una produzione cellulare di aspetto embrionale; i seni linfatici sotto capsulari sono fatti dalla dilatazione delle fessure linfatiche del tessuto connettivo peri-capsulare, e questi seni si neoformano quando il tessuto embrionale si è trasformato in tessuto adenoide. Le trabecole dei vasi linfatici contribuiscono alla formazione del reticolo. Il detrito della sostanza glandulare distrutto viene assorbito dai leucociti. Le glandule linfatiche quindi rigenerandosi, non solo ripetono la loro normale struttura, ma nella loro prima fase di rigenerazione, ripetono ancora la struttura e la funzione della loro vita embrionale.

Un lavoro postumo a quello del prof. MAFFUCCI sulla rigenerazione delle glandule linfantiche nei morbi infettivi appartiene al RIBBERT, il quale riconferma i fatti osservati dal prof. MAFFUCCI. Egli portando alterazioni sperimentali sulle glandule linfatiche con virus differenti, ed andando poi a studiare queste glandule a diversi periodi, ha potuto riscontrare che la rigenerazione del parenchima glandulare proviene dall'endotelio dei dotti linfatici, dalle cellule fisse del reticolo, e dagli elementi delle pareti vasali. Tutti questi elementi sono in attiva proliferazione. I linfociti non sarebbero che diretta filiazione delle cellule endoteliali. Le cellule linfatiche tipiche del tessuto glandolare, solo lontanamente parteciperebbero al processo di riparazione. Esaurito in una glandula un processo

infiammatorio, compare la proliferazione di cellule endoteliali, che riempiono le maglie dell'alterato reticolo, e dopo ulteriore accrescimento divengon linfociti.

Con più ampie vedute è mio intendimento di riprendere lo studio di questa parte della patologia sperimentale, con una serie di ricerche che saranno l'oggetto di una mia futura pubblicazione.

*Embriogenesi ed evoluzione della milza.* — Innanzi di venire all'esposizione della tecnica in queste mie ricerche seguita, e alla minuta descrizione dei singoli esperimenti, sembrami utile intrattenermi alquanto sull'origine embrionale della milza.

Nel corso delle mie esperienze per l'interpetrazione di molti fatti dovrò riportarmi ben di sovente alle cognizioni embriogenetiche che sulla milza attualmente si hanno. Era quindi assoluta necessità dovermi intrattenere alquanto sull'esposizione sintetica dei principali lavori, e delle più autorevoli conclusioni riferentisi all'embriogenesi di quest'organo.

Nell'uomo, secondo le ricerche del Köllicker la milza si svilupperebbe tardivamente, nel corso del secondo mese, al trentottesimo giorno secondo Robin, molto tempo più tardi del fegato e degli altri visceri. Essa da principio si mostra sotto forma di un ispessimento che si manifesta nella ripiegatura peritoneale che lega la parte superiore dell'intestino alla parte posteriore della cavità addominale; la ripiegatura peritoneale prende il nome di *mesogastrio* o *mesoduodeno*. La milza è in origine immediatamente accollata a formazioni molteplici tutt'affatto differenti l'una dall'altra, quali il bottone pancreatico posteriore, la vena primitiva dell'intestino o vena sotto intestinale, l'intestino, e infine l'epitelio del foglietto peritoneale nello spessore del quale essa si sviluppa. La funzione istogenetica di queste diverse formazioni, è stata successivamente e con diverse teorie sostenuta. Secondo Phisalix, negli anfibi la milza originerebbe da un ispessimento seguito da un'invaginazione dell'epitelio del mesogastrio. Per Toldt e Köllicker quest'ispessimento sarebbe fatto a spese dell'epitelio celomico a sinistra del mesogastrio. Di recente, molti autori hanno sostenuto l'origine della milza dall'epitelio intestinale.

Küpffer ammette esso pure l'origine endodermica della milza, ma non dall'epitelio intestinale, ma dai bottoni pancreatici. Tale origine sembrerebbe ben dimostrata nello storione. Negli uccelli la milza proviene in parte dal mesenchima della splacnopleura (mesoduodeno) in parte dal bottone cellulare della porzione dorsale del pancreas. Nella trota la milza in origine si trova accollata al bottone pancreatico. Essa offre rapporti di contiguità immediata con la vena sotto intestinale, o come in altri vertebrati, con uno dei suoi principali affluenti. Questa sull'inizio non è che un semplice ispessimento del mesenchima, intestinale, a cui l'epitelio del peritoneo non prende parte alcuna. In quest'ispessimento del mesenchima, cominciano a comparire ammassi di cellule rotonde, con contorni regolari, e che sono i cosidetti *nuclei d'origine del Pouchet,* i quali divengono poi gli elementi propri della polpa splenica. L'endotelio della vena sotto-intestinale si avanza nell'ispessimento mesenchimale che costituisce il bottone splenico; nel bottone splenico stesso cominciano a comparire delle piccole cavità rotondeggianti che divengono poi comunicanti, e che solcano il bottone

splenico irregolarmente e tortuosamente come tante lacune. La vena intestinale riempie di sangue tali lacune.

A grado a grado poi queste cavità prendono un aspetto più regolare, ele cellule che le limitano assumono un aspetto endoteliale. Sino a questo momento la circolazione della milza e di esclusiva dipendenza della vena porta. Non è che tardivamente che si cominciano a formare dei capillari arteriosi, che man mano aumentano di calibro, e che traggono origine dalla arteria sotto-intestinale. In alcune zone della milza manca la circolazione lacunare, e tali zone così rispettate, sono quelle che costituiscono la cosidetta *polpa bianca* molto sviluppata nei pesci, e che nei mammiferi, di molto ridotta, costituisce quelli che diconsi corpuscoli di Malpighi. Ma tanto nei pesci la polpa bianca, come nei mammiferi i corpuscoli di Malpighi, hanno identico significato morfologico. Son luoghi di riserva dei globuli bianchi, i quali a misura che si formano cadono nel sistema lacunare della polpa rossa, donde poi vengono portati nel circolo generale.

Una serie di accurate ricerche sullo sviluppo della milza negli anfibi, appartiene a MAURER. L'autore ammette l'origine endodermica della maggiore parte delle cellule linfatiche, e degli organi che ne derivano, glandule, milza, ecc. Queste cellule apparirebbero tardivamente nella vita embrionale, e sarebbero filiazione diretta dell'epitelio intestinale. La milza sarebbe un semplice accumulo di questi elementi, lungo il decorso dell'arteria mesentrica principale; quest'organo sarebbe quindi, benchè indirettamente, di origine endodermica.

Innanzi di chiudere questo breve riassunto dei più recenti studi sinora eseguiti sull'embriologia della milza, sembrami opportuno citare qui le interessanti ricerche eseguite dal LAGUESSE sullo sviluppo della milza nei pesci. Tale lavoro è uno dei più completi che si conoscano sull'argomento Le conclusioni che dalle ricerche del LAGUESSE si possono trarre, sono le seguenti:

La milza appare assai tardivamente nell'embrione dei pesci, in immediato rapporto colla vena sottointestinale, nello spessore della parete mesodermica primitiva dell'intestino, di cui essa è una semplice gittata a sinistra dell'inserzione del mesentere primitivo; più tardi, per sdoppiamento di questa parete (invaginazione della retrocavità degli epiploon) essa si trova compresa nello spessore del mesogastrio di formazione secondaria. Dapprincipio è situata nella regione duodenale; poi gradatamente si avvicina allo stomaco, fino ad accollarsi alla sua gran curvatura. Il tessuto splenico è sull'inizio un semplice ispessimento del mesenchima, il quale viene ad essere formato da cellule stellate, anastomizzate tra loro, contenenti nelle loro maglie numerosi elementi cellulari rotondi. Il diverticolo delle cellule stellate del mesenchima, va modificandosi, e costituisce poi il definitivo reticolo della milza. Gli elementi contenuti in questo reticolo divengono gli elementi liberi della polpa, o nuclei d'origine, da cui poi nascono, i globuli bianchi, e più specialmente i globuli rossi. La milza per quest'autore è dunque sin dal suo inizio un organo ematopoietico.

Le vene della milza si formano molto presto, e in un modo affatto speciale. Esse non sono che lacune irregolari che man mano si regolarizzano, e si mettono in comunicazione colla vena sottointestinale. La milza è in origine una specie di seno venoso reticolato, posto come un diverticolo nel sistema della vena porta.

Il tessuto splenico è dunque una formazione tutt'affatto speciale, e sino ad un certo punto può essere considerata come una specie di residuo del mesenchima embrionale, destinato alla rigenerazione dei globuli del sangue, ed in cui gli elementi propri del connettivo, e gli elementi vascolari, restano confusi, come si trovassero ancora nel mesenchima primitivo.

Come altri ricercatori in altri animali io pure con preparati in serie di embrioni di pollo, gentilmente favoritimi dal prof Maffucci, posso dimostrare l'origine mesenchimale della milza nel pollo, fatta a spese della parete mesodermica dell'intestino, da cui si solleva come un bottone, in mezzo al quale possiamo agevolmente riconoscere cellule rotonde mesenchimali, corrispondenti ai cosidetti nuclei d'origine del Pouchet. Nel mezzo a questo bottone mesenchimale si fa strada la vena sottointestinale, la quale darà poi la circolazione sanguigna al sistema lacunare splenico. Ho creduto utile di riportare un disegno dei preparati nostri sulla genesi della milza nell'embrione di pollo, molto simile al disegno del Laguesse (confronta la figura del trattato d'istologia del Renaut, pag. 1812, vol. III, *Sullo sviluppo della milza nella trota*). Esposto così sommariamente tutto ciò che di più importante si conosce sulla genesi della milza, passo ora alla descrizione minuta della tecnica che ho seguìto nei miei esperimenti, ed ai criteri che mi hanno guidato nel condurre gli esperimenti stessi.

## ESPERIMENTI.

*Tecnica.* — Onde approssimarmi il più che fosse possibile a ciò che si verifica nell'organismo umano nel corso di un'infezione, la quale consecutivamente volga a guarigione, io doveva riprodurre sperimentalmente il tumore di milza in animali i quali dipoi potessero completamente guarire dall'infezione, per studiare istologicamente il processo che nella milza si era andato svolgendo durante la malattia, e dopo la completa guarigione di essa. A questo scopo mi sono servito di animali che fossero molto resistenti ad un'infezione, e che ciò nondimeno ne subissero tutto quanto il corso, senza però avere nella maggioranza dei casi la morte degli animali stessi. Ho perciò preso per animali d'esperimento i cani, ed ho loro iniettato virus carbonchioso, al quale per quanto fortemente reagiscano, pure il più delle volte vincono l'infezione, e guariscono completamente. Ho iniettato nella giugulare di cani di differente età culture in brodo virulentissime di bacillo del carbonchio, tenute per 24 ore nel termostato a 37°. Saggiando antecedentemente con ripetute iniezioni nella giugulare il grado di tollerabilità del virus carbonchioso da parte degli animali, ho potuto iniettare ai cani dosi fortissime di culture di carbonchio, fino a giungere ad iniettare circa 3 cc. di cultura, per ogni chilogrammo di peso dell'animale. Alcuni cani, per quanto pochi, sono morti spontaneamente, alcune volte di carbonchiosi acuta, altre poche volte di carbonchiosi lenta; la maggior parte degli animali ha potuto però sopportare queste elevate dosi di virus carbonchioso, e dopo un tempo più o meno lungo a seconda della resistenza dell'animale, si è avuta la guarigione completa. Ho tenuto conto esattissimo negli animali d'esperimento del modo di decorrere della

temperatura, la quale mi era di criterio esatto per conoscere la minore o maggiore gravità con cui nell'animale si andava svolgendo l'infezione, e quando questa veniva ad esaurirsi.

Ho pure messo a profitto le variazioni di peso dell'animale, poichè col ritorno del peso perduto coincideva la completa rigenerazione della milza. Coll'inizio dell'aumento del peso perduto, coincideva negli altri animali l'inizio della rigenerazione della milza, ed il completo esaurimento dell'infezione. In tal modo, uccidendo gli animali a diversi periodi dopo l'iniezione di carbonchio nella giugulare, cominciando dalle prime dodici ore, e progressivamente giungendo fino ad un limite di tempo molto lontano dall'iniezione stessa, sino a cinque mesi, io ho potuto studiare il modo di decorrere dell'infezione carbonchiosa nel cane, le alterazioni che questa determina nella milza dell'animale, i diversi stadi consecutivi che la milza attraversa, per ritornare, ad infezione esaurita, allo stato normale. Ho in tal modo studiato nel cane, il meccanismo della rigenerazione della milza nei morbi infettivi.

A qual periodo dell'infezione tale rigenerazione s'inizia? È compatibile l'iniziarsi della rigenerazione del parenchima splenico colla presenza del microbio nell'organismo? Mi sono proposto di rispondere a questo quesito, ed a tal uopo ho usato la tecnica seguente: dal sangue, dalla milza, dal fegato e dal rene dei cani innestati con carbonchio ho fatto per ciascun esperimento culture per infissione in gelatina ed in agar, onde poter conoscere quanto tempo il microbio del carbonchio resta vivente, in un animale non fortemente sensibile ad esso, quale è il cane. Lo sviluppo delle culture in gelatina ed in agar, se mi dava la prova della vitalità del bacillo, non mi faceva conoscere però il grado di una possibile attenuazione di virulenza che il bacillo stesso poteva subire, nel suo passaggio attraverso un organismo animale ad esso poco favorevole

Per saggiare allora la virulenza del bacillo stato per periodi di tempo differenti a seconda degli esperimenti, nell'organismo del cane, con piccoli frammenti di organi di ciascun cane ho innestato alcune cavie, e dalla reazione maggiore o minore, di questi animali all'innesto, ho potuto dedurre il grado di virulenza che il bacillo del carbonchio aveva conservato. Contemporaneamente l'esame istologico della milza del cane, eseguito in ciascun esperimento, mi ha fatto conoscere lo stato della milza, in relazione alla presenza o assenza del bacillo del carbonchio nell'organismo dell'animale. Un altro animale, che ho messo a profitto in queste mie esperienze, è stato il coniglio. Al coniglio, suscettibile all'infezione tifica, ho iniettato culture in brodo attenuate di bacillo d' Eberth, in modo che l'animale potesse subire l'infezione e consecutivamente vincerla per studiare poi istologicamente, a diversi periodi dell'infezione stessa le lesioni che si andavano svolgendo nella milza, e la consecutiva graduale rigenerazione dell'organo. Ho potuto in questi animali iniettare dosi relativamente forti di cultura di tifo, sino a giungere a circa 3 cc. per chilogrammo di animale. Come nelle esperienze sui cani, così in queste sui conigli ho tenuto conto delle variazioni di peso degli animali, e delle oscillazioni della temperatura nel corso dell'infezione.

Gli animali, eccetto pochi, dopo avere presentato più o meno intensamente

i sintomi dell'infezione, sono gradatamente ritornati al loro stato normale. Cominciando dalle prime ore dopo l'innesto del bacillo di Eberth, e giungendo sino ad un mese e mezzo dall'iniezione, ho ucciso gli animali a diversi periodi, per potere studiare istologicamente le diverse fasi di distruzione e di rigenerazione che la milza attraversa. I mezzi di colorazione che io ho adoperato per i miei preparati sono stati molteplici. Miglior risultato mi hanno dato il carminio litico, e l'ematossilina alluminata per la colorazione degli elementi istologici della milza. Una ricerca che ho praticato a corredo dei miei esperimenti sia sui cani che sui conigli, è stato l'esame del sangue splenico, ed il dosaggio dell'emoglobina del sangue stesso. Tale ricerca non è stata eseguita su tutti i cani di esperimento, ma in alcuni solamente, a differenti periodi dell' infezione. La tecnica che ho usato nell'estrazione del sangue direttamente dalla vena splenica è stata la stessa già da me adoperata sui conigli e sulle cavie in una precedente serie di ricerche che pubblicai lo scorso anno. Per l'esame del sangue ho adoperato l'ematimetro Hayem-Nachet, per il dosaggio dell'emoglobina l'apparecchio di Fleisch.

In queste mie esperienze ho eseguito tale ricerca, allo scopo di conoscere il modo di comportarsi dell'ematopoiesi splenica e dell'emoglobina del sangue splenico, in relazione ai diversi periodi di distruzione e di consecutiva rigenerazione che il parenchima splenico attraversa nel corso di un'infezione, per ritornare al suo stato normale.

Inoltre sappiamo che un organo può dirsi completamente rigenerato quando ha riacquistato tutti i suoi poteri funzionali fisiologici. La funzione della milza, la meglio accertata, come lo dimostrano i lavori di Malassez e Picard, Bizzozero e Salvioli, Foà e Salvioli, Tizzoni, Laudembach, ecc., ed i miei, è la funzione ematopoietica. Il trovare nei miei esperimenti la funzione ematopoietica della milza completamente ritornata allo stato normale, mi indicava come la milza si fosse completamente rigenerata, poichè di essa si erano ristabilite le funzioni essenziali. Infine, perchè tutti questi miei esperimenti avessero un riscontro esatto in ciò che avviene nell'uomo nel corso di un'infezione, io ho tra le numerosissime autopsie di tifosi eseguite durante l'anno, scelte alcune milze di tifosi morti nel primo periodo di malattia, ed altre milze di individui, nei quali si era avuta completa guarigione dell'infezione tifica, e morti poi per paralisi cardiaca Di tali milze ho praticato l'esame istologico, ed ho potuto in tal modo pure nell'uomo, ravvicinarmi al concetto che ha guidato i miei esperimenti sugli animali, quello cioè di cogliere la milza e nell'acme di un' infezione, col classico tumore splenico, ed in periodi consecutivi, in cui l'infezione esauritasi si inizia nella milza il processo di rinnovellamento del suo parenchima che deve riportare l'organo alla sua completa restitutio ad integrum.

Complessivamente il numero delle mie esperienze, comprese quelle eseguite sulle cavie alle quali accennerò più oltre, è stato il seguente:

| | |
|---|---|
| Cani . . . . . . . . . . . . | N. 19 |
| Conigli . . . . . . . . . . . | » 8 |
| Uomo . . . . . . . . . . . . | » 6 |
| Cavie . . . . . . . . . . . . | » 48 |

## ESPERIMENTI.

Esperimento I. — Cane del peso di kg. 6. 500 innestato nella vena giugulare con 19. 5 centimetri cubici di cultura di carbonchio in brodo, tenuta per 24 ore a 37°.

L'animale si uccide dopo 12 ore dall'innesto. Diminuito di peso di gr. 100. Temperatura 39°.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza di volume normale, di colorito bluastro. Al taglio stasi abbastanza forte. Follicoli poco appariscenti. La capsula si presenta di aspetto rugoso.

*Ricerca micologica.* — Si fanno culture per infissione in gelatina dal sangue, dalla milza, dal fegato, e dal rene del cane. Dopo 24 ore si ha abbondante sviluppo delle culture. Si esaminano, e si riconosce la presenza del bacillo del carbonchio.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli di volume e di aspetto normale.

L'arteria centrale si mostra leggermente dilatata.

Trabecole spleniche non presentano niente di speciale.

Forte ingrandimento: I follicoli non presentano niente di speciale. L'endotelio dell'arteria centrale è normale. Esiste stasi nella polpa. Il reticolo, specialmente in alcuni punti, è molto appariscente. Le cellule endoteliali presentano il loro nucleo poco colorato al carminio. In certe zone della polpa, esiste un essudato fibrinoso. Leucociti poco abbondanti. Scarsissimo pigmento sanguigno. Polpa splenica alquanto aumentata nei limiti suoi.

Esame del sangue:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Sangue carotideo, | globuli rossi | 4,805,000; | globuli bianchi | 6,200 |
| » splenico, | » | 4,229,000; | » | 7,500 |

Esame dell'emoglobina del sangue splenico: 8.5 %.

Esperimento II. — Cane del peso di kg. 4. 925, innestato nella vena giugulare con 15 centimetri cubici di cultura di carbonchio in brodo, tenuta per 24 ore a 37°.

L'animale si uccide dopo 24 ore dall'innesto. Diminuito di peso grammi 225.

Temperatura del cane:

Dopo 12 ore dall'innesto 38°. 5.

Dopo 24 ore dall'innesto 40°.

Esame macroscopico della milza:

Milza leggermente tumida, con capsula tesa, di colorito bluastro. Al taglio si ha stasi. I follicoli sono poco appariscenti.

*Ricerca micologica.* — Si fanno culture per infissione in gelatina dal sangue, milza, fegato, rene del cane. Dopo 12 ore si ha rigoglioso sviluppo di caratteristiche culture di carbonchio, di cui si fa l'esame microscopico.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli di volume normale, fortemente infiltrati di leucociti. Polpa di aspetto normale. Trabecole molto appariscenti, ma non presentano niente di speciale.

Forte ingrandimento: Follicoli con arterie centrali dilatate, con rigonfiamento dell'endotelio. Gli elementi del follicolo presentano il loro aspetto normale.

Polpa con reticolo molto appariscente, e con abbondantissimi leucociti. Quà e là esistono zone con un detritus granulare. Nei vasi, abbondanti lencociti. Cellule fisse del reticolo, molto manifeste. Non esiste pigmento sanguigno.

Esame del sangue:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Sangue carotideo, | globuli rossi | 3,751,000; | globuli bianchi | 7,700 |
| » splenico, | » | 3,689,000; | » | 8,900 |

Esame dell'emoglobina del sangue splenico: 7. 9 %.

ESPERIMENTO III. — Cane del peso di kg. 7 innestato nella giugulare con 20 cmc. di carbonchio in brodo, tenuta per 24 ore a 37°.

Temperatura del cane:

| | | |
|---|---|---|
| Dopo 24 ore dall'innesto | . . . . . . . . . . | 40°. 5 |
| » 34 » | . . . . . . . . . . | 40°. 5 |
| » 46 » | . . . . . . . . . . | 42° |
| » 53 » | . . . . . . . . . . | 41°. 5 |

Si uccide il cane dopo 53 ore. Diminuito in peso gr. 500.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza alquanto tumida, con capsula distesa. Presenta un piccolo tumore sottocapsulare della grossezza di un pisello. Al taglio si ha forte stasi.

*Ricerca micologica.* — Si fanno culture per infissione in gelatina dal sangue, dalla milza, dal fegato e dal rene del cane. Dopo 24-36 ore si ha sviluppo di colonie di carbonchio.

Si innestano tre cavie nel cellulare sottocutaneo addominale con piccoli pezzi di milza, di fegato, di rene del cane. Dopo 2 giorni muoiono le cavie innestate con milza e con rene. Dopo 3 giorni dall'innesto muore la cavia innestata con fegato. Le cavie muoiono tutte con forte edema gelatinoso della parete addominale. Dall'essudato gelatinoso delle cavie si fanno placche d'isolamento in gelatina, le quali dopo 48 ore danno abbondante sviluppo di tipiche colonie del bacillo del carbonchio.

*Esame istologico della milza del cane.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli di volume normale. Polpa fortemente congesta. Le trabecole spleniche sono mal colorate dal carminio, e con inizio di degenerazione vitrea.

Forte ingrandimento: Rigonfiamento dell'endotelio delle arterie centrali dei follicoli. Gli elementi del follicolo sono in via di distruzione. Zone necrotiche esistono pure nella polpa. Enorme congestione della polpa ove esistono molti leucociti. Il reticolo è appariscente, ed in alcuni punti ha acquistato un carattere spiccatamente granuloso. Esiste nella polpa una certa quantità di pigmento sanguigno, irregolarmente disposto a piccole zolle.

ESPERIMENTO IV. — Cane del peso di kg. 9 innestato nella giugulare con 30 cmc. di cultura di carbonchio in brodo tenuta per 24 ore a 37°.

Temperatura del cane:

| | | |
|---|---|---|
| Dopo 24 ore dall'innesto | . . . . . . . . . . | 40° |
| » 48 » | . . . . . . . . . . | 40°. 5 |
| » 72 » | . . . . . . . . . . | 40° |

L'animale si uccide dopo 3 giorni. Diminuito in peso gr. 700.

*Esame microscopico della milza.* — Milza fortemente tumida, con capsula distesa, di colorito rosso-scuro. Al taglio si ha forte stasi

*Ricerca micologica.* — Si fanno culture per infissione in gelatina dal sangue, dalla milza, dal fegato e dal rene. Le culture danno dopo 24 ore sviluppo di colonie di bacillo del carbonchio.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli grossi, nei quali anche con ingrandimento debole si distinguono zone necrotiche. Trabecole spleniche di aspetto normale, però mal colorate al carminio litico. Polpa con elementi abbondantissimi.

Forte ingrandimento: Esiste nella polpa una stasi enorme. In alcuni punti si osservano necrosi granulose degli elementi della polpa. Anche nei follicoli esistono zone necrotiche, le quali si trovano nella periferia dei follicoli, mentre gli elementi cellulari del follicolo si trovano sempre più rispettati, quanto più ci approssimiamo al centro. L'arteria centrale si trova dilatata, con endotelio rigonfio ed in parte sfaldato. In alcuni follicoli sono quasi completamente distrutti tutti gli elementi, e si riconosce solo l'arteria. Il resto dell'antico follicolo è invaso completamente da una stasi fortissima.

Esperimento V. — Cane del peso di kg. 2.800, innestato nella giugulare con 10 cmc. di coltura di carbonchio in brodo tenuta per 24 ore a 37°.

Temperatura del cane:

| | | |
|---|---|---|
| Dopo 24 ore dall'innesto | . . . . . . . . . . . | 39°. 5 |
| » 48 » | . . . . . . . . . . . | 41° |
| » 72 » | . . . . . . . . . . . | 40°. 7 |
| » 96 » | . . . . . . . . . . . | 39°. 5 |
| » 120 » | . . . . . . . . . . . | 36° |

Il cane muore spontaneamente alla sera del 5° giorno dall'innesto con forte ipotermia. Diminuito di peso di gr. 700.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza fortemente aumentata di volume, con capsula tesa di colorito rosso fosco. Al taglio fuoriesce una grande quantità di sangue. Follicoli non appariscenti. La polpa esce con facilità dalle trabecole spleniche.

*Ricerca micologica.* — Si fanno culture per infissione in gelatina dalla milza che danno rapido sviluppo di carbonchio. Culture positive si hanno pure dal sangue, dal fegato, dal rene del cane.

Si innestano tre cavie nel cellulare sottocutaneo addominale, con piccoli frammenti di milza, di fegato, di rene del cane. Le cavie muoiono tra le 24 e le 48 ore, con edema fortissimo, gelatinoso, di tutta la parete addominale. Dall'edema gelatinoso delle cavie si fanno culture in placca. Dopo 24 ore sulle placche d'isolamento si ha sviluppo di numerose e caratteristiche colonie di bacillo del carbonchio.

*Esame istologico della milza del cane.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli di volume molto diminuito. Polpa fortemente congesta. Trabecole mal colorate al litio carminio, in via di degenerazione.

Forte ingrandimento: Gli elementi del follicolo, mentre conservano la loro forma, si sono malamente colorati al carminio; il loro protoplasma è granuloso, amorfo, con tendenza alla disorganizzazione. Arteria centrale del follicolo con stasi. Endotelio dell'arteria in via di necrosi.

Polpa con reticolo molto appariscente, con leucociti abbondanti. Grande quantità di pigmento ematico, granuloso, giallastro, sotto forma di piccole zolle, amorfe, più o meno grandi, in cui si può sempre riconoscere la forma dei corpuscoli rossi in via di distruzione. Qua e là nella polpa, esistono veri infarti emorragici. Gli elementi endoteliali sono in via di necrosi. Le trabecole appaiono di aspetto vitreo, e gli spazi tra le fibre connettivali dello trabecole sono fortemente dilatati.

Esperimento VI. — Cane del peso di kg. 5, innestato nella giugulare con 15 cmc. di cultura di carbonchio in brodo, tenuta per 24 ore a 37°.

Temperatura del cane:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Primo giorno dell'innesto | . . . | 40° | Sesto giorno dell'innesto | . . . | 39° |
| Secondo » | . . . | 39°. 5 | Settimo » | . . . | 38°. 5 |
| Terzo » | . . . | 40° | Ottavo » | . . . | 38°. 5 |
| Quarto » | . . . | 39°. 5 | Nono » | . . . | 38° |
| Quinto » | . . . | 39° | Decimo » | . . . | 38° |

Il cane viene ucciso dopo dieci giorni dall'innesto. Diminuito in peso gr. 900.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza ingrandita di volume, con capsula tesa, lucente, di colorito fosco. Al taglio si ha forte stasi. I follicoli non sono appariscenti.

*Ricerca micologica.* — Si fanno culture per infissione in gelatina dal sangue, dalla milza, dal fegato e dal rene del cane che danno tutte sviluppo tardivo e stentato di colonie di carbonchio.

Si innestano tre cavie nel tessuto cellularo sottocutaneo addominale, con piccoli pezzi di milza di fegato, di rene del cane ucciso. Dopo cinque giorni muore la cavia innestata con rene, e presenta forte edema della parete addominale. Dall'essudato si fanno preparati col

metodo di Gram, che rivelano la presenza del bacillo del carbonchio. Dall'essudato della cavia si fanno pure placche d'isolamento, che dopo 48 ore danno scarso sviluppo di colonie del carbonchio. Dopo 6 giorni muore la cavia innestata con fegato. Presenta edema della parete addominale. L'esame dell'essudato rivela la presenza del bacillo del carbonchio. Dalle placche d'isolamento si ha sviluppo di colonie del bacillo del carbonchio. Dopo nove giorni muore la cavia innestata con milza. Edema gelatinoso della parete addominale. Numerosi bacilli del carbonchio nell'essudato. Sviluppo di colonie di carbonchio dalle placche d'isolamento.

*Esame istologico della milza del cane.* — Piccolo ingrandimento: Non si possono rilevare lesioni degne di descrizione.

Forte ingrandimento: Gli elementi costituenti i follicoli sono piccoli, con protoplasma molto scarso con nucleo ben manifesto. L'arteria centrale di alcuni follicoli mostra uno sfaldamento endoteliale; in alcuni altri una forte proliferazione dell'endotelio, fino a costituire una vera trombosi. Nella polpa il reticolo è molto appariscente. Leucociti abbondanti, piccoli, simili a quelli dei follicoli. In alcuni punti della polpa le cellule endoteliali hanno un aspetto leggermento fusato. Cellule giganti in discreto numero, alcune delle quali in attiva cariocinesi. Pigmento sanguigno quasi completamente mancante.

Esperimento VII. — Cane del peso di kg. 6 innestato nella giugulare con 16 cmc. di cultura di carbonchio in brodo, tenuta per 24 ore a 37°.

Temperatura del cane:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Dopo 24 ore dall'innesto . . . | 40° | | Dopo 6 giorni dall'innesto . . | 39° |
| » 2 giorni » . . . | 40°. 5 | | » 7 » » . . | 39°. 5 |
| » 3 » » . . . | 40° | | » 8 » » . . | 39° |
| » 4 » » . . . | 41° | | » 9 » » . . | 39° |
| » 5 » » . . . | 41° | | » 10 » » . . | 38°. 5 |

L'animale viene ucciso dopo dieci giorni dall'innesto. Diminuito in peso di grammi 1200.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza tumida, con capsula distesa. Al taglio si ha forte stasi; non si vede alcuna iperplasia follicolare.

*Ricerca micologica.* — Si fanno culture per infissione in gelatina dal sangue, dalla milza, dal fegato e dal rene del cane. Non si ha nelle gelatine sviluppo di culture. Con piccoli frammenti di milza, di fegato, e di rene del cane, si innestano tre cavie nel cellulare sottocutaneo addominale. Dopo quattro giorni muore la cavia innestata con fegato. Presenta edema forte gelatinoso, della parete addominale. Dall'essudato si fanno placche di isolamento che non danno sviluppo alcuno. Al settimo giorno dall'innesto muoiono, quasi contemporaneamente le due cavie innestate con milza e rene. Presentano esse pure edema intenso della parete addominale. Le culture su placche fatte dall'edema delle cavie non danno sviluppo di colonie del carbonchio.

*Esame istologico della milza del cane.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli molto scarsi. Polpa con elementi scarsissimi; le trabecole sono molto appariscenti, ma non ispessite.

Forte ingrandimento: Reticolo molto sviluppato ed evidente. Non esiste nella polpa pigmento sanguigno. La polpa ha acquistato, per la disposizione degli elementi cellulari, l'aspetto di un tessuto connettivo lasso, quasi mixomatoso; però la sostanza intercellulare è costituita da un detrito granuloso, proveniente dalla necrosi degli elementi mobili della stessa polpa splenica. Nelle maglie della polpa si contiene un detritus di aspetto granulare. In mezzo alla polpa stessa, di tratto in tratto, ma in numero molto scarso, compariscono delle speciali neoformazioni. Studiando una di tali neoformazioni, si vede che essa è completamente separata dal resto della polpa. Tra questo tessuto e la polpa esiste uno spazio che circonda completamente questa neoformazione, ed in cui sono contenuti pochi elementi di aspetto linfoide. In un punto circoscritto però, questo tessuto di neoformazione si continua col resto della polpa, per mezzo di una serie di cellule fusate. Il tessuto stesso è costituito da cellule fusate, variamente disposte fra di loro e contenenti una sostanza

intercellulare, oltre ad elementi di aspetto linfoide. Tutta questa neoproduzione è circondata esclusivamente da cellule endoteliali fusate, come ancora la parte opposta della polpa che limita lo spazio è ugualmente circondata da cellule endoteliali fusate.

Esperimento VIII. — Cane del peso di kg. 7.300: si inietta nella vena giugulare con 24 cmc. di cultura di carbonchio in brodo, tenuto per 24 ore a 37°.

Temperatura del cane:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Dopo 1 giorno dall'iniezione | 39°.5 | Dopo 5 giorni dall'iniezione | 38° |
| » 2 » » | 40°.5 | » 6 » » | 38° |
| » 3 » » | 41° | » 7 » » | 37°.5 |
| » 4 » » | 39°.5 | » 8 » » | 38° |

All'ottavo giorno dall'iniezione si cessa di prendere la temperatura, essendo questa completamente ritornata normale.

Si uccide il cane dopo quindici giorni dall'iniezione; diminuito in peso di grammi 600.

*Esame macroscopico della milza del cane.* — Milza leggermente tumida, di colorito roseo, con discreta quantità di sangue al taglio. Capsula distesa di colorito roseo.

*Ricerca micologica.* — Si fanno innesti per infissione in gelatina, dalla milza, dal fegato, dal rene e dal sangue dell'animale. I tubi di cultura rimangono completamente sterili. Si innestano tre cavie nel cellulare sottocutaneo addominale, con piccoli pezzi di milza, di fegato, di rene del cane. Dopo sei giorni muore la cavia innestata con rene. Presenta edema della parete addominale. Dall'edema si fanno preparati microscopici, che non rivelano la presenza di alcun microrganismo. Si fanno dall'edema stesso culture su placca in gelatina le quali rimangono completamente sterili. Dopo 8 giorni muore la cavia innestata con milza del cane e dopo 12 giorni la cavia innestata con fegato guarisce completamente dopo aver presentato forte edema della parete addominale. Le placche fatte dall'edema della cavia innestata con milza riescono completamente sterili. La ricerca microscopica non rivela nell'essudato la presenza di alcun microrganismo.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli mancanti. Trabecole molto manifeste. Polpa con scarsissimi elementi.

Forte ingrandimento: Polpa con elementi cellulari scarsissimi. Leucociti scarsi, piccoli, con nucleo evidente, con protoplasma scarso. Reticolo molto appariscente. Tra le maglie del reticolo, in alcuni punti, esiste un detritus di aspetto granulare. Nei punti nodali delle maglie del reticolo stesso, scarse cellule endoteliali, di aspetto normale. In complesso la polpa splenica ha preso l'aspetto di un tessuto di connettivo lasso, mixomatoso, come nel precedente esperimento. A brevi intervalli, nella polpa stessa si osservano speciali neoformazioni, che si mostrano ben delineate e separate dal resto della polpa. Tali neoformazioni sono circondate da cellule endoteliali fusate, e in mezzo ad esse si notano piccoli leucociti, come leucociti pure si osservano alla periferia, nello spazio tra le cellule endoteliali e il resto della polpa. Altre cellule endoteliali, pure di aspetto fusato, esistono attraverso a questa neoformazione. Al centro esiste un piccolo vaso internamente rivestito da endotelio, e con leucociti nel suo lume.

La neoformazione descritta, lateralmente si continua col resto della polpa, per una serie di cellule endoteliali.

Esperimento IX. — Cane del peso di kg. 14, innestato nella giugulare con 28 cmc. di cultura di carbonchio in brodo, tenuta per 24 ore a 37°.

Temperature del cane:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Dopo 15 ore dall'innesto | 39°.5 | Dopo 6 giorni dall'innesto | 38°.5 |
| » 2 giorni » | 39° | » 7 » » | 38°.5 |
| » 3 » » | 40° | » 8 » » | 38° |
| » 4 » » | 39°.5 | » 9 » » | 38°.5 |
| » 5 » » | 39° | » 10 » » | 38° |

Si uccide il cane dopo 16 giorni dall'innesto. La temperatura è completamente ritornata allo stato normale. Si ha una diminuzione di peso di kg. 2.

*Ricerca micologica.* — Si fanno culture per infissione in gelatina dal sangue, dalla milza, dal fegato e dal rene del cane. Le culture tutte, rimangono completamente sterili. Si innestano tre cavie con piccoli pezzi di milza, di fegato, di rene del cane nel cellulare sottocutaneo addominale. La cavia innestata con milza, muore dopo sei giorni, con un forte edema della parete addominale. Le placche fatte dall'edema rimangono completamente sterili. Dopo sette giorni, muore la cavia innestata con fegato; presenta essa pure forte edema della parete addominale, da cui si fanno placche d'isolamento che rimangono completamente sterili. La cavia innestata con rene dopo due giorni presenta discreto edema gelatinoso intorno al luogo d'innesto: dopo quattro giorni dall'innesto l'edema è aumentato, ed ha invaso tutta la parete addominale. Al sesto giorno l'edema diminuisce, fino a scomparire completamente al decimo. La cavia è ritornata in condizioni normali.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza di volume normale, con capsula liscia. Al taglio il tessuto splenico si mostra di colorito roseo, fortemente iperemico.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Residuo degli antichi follicoli. Polpa con piccole neoformazioni disseminate, che si differenziano bene dal resto del tessuto. Trabecole abbastanza evidenti.

Forte ingrandimento: Leucociti poco abbondanti nella polpa. Manca il pigmento sanguigno. Reticolo abbastanza evidente. La polpa in alcuni punti è costituita da grande quantità di cellule endoteliali giovani, di aspetto fusato, in modo da poterla, in certi punti specialmente, rassomigliare ad un tessuto sarcomatoso fusicellulare. Si vedono punti della polpa, in cui si trovano piccole neoproduzioni, ben differenziate dal resto della polpa per mezzo di uno spazio che le circonda. Queste neoformazioni in un punto sono in continuazione colla polpa. Esse sono formate da cellule endoteliali, e dal loro estremo mandano una serie di filamenti reticolati che si uniscono colla polpa.

Esperimento X. — Cane del peso di kg. 14 innestato nella giugulare con 40 cmc. di cultura di carbonchio in brodo, tenuta per 24 ore a 37°.

Temperatura del cane:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Dopo 24 ore dall'innesto . . . | 39°. 8 | Dopo 8 giorni dall'innesto . . | 39°. 6 |
| » 2 giorni » . . . | 40°. 9 | » 10 » » . . | 39° |
| » 4 » » . . . | 41° | » 12 » » . . | 28°. 4 |
| » 6 » » . . . | 40°. 2 | » 14 » » . . | 38° |

Al quattordicesimo giorno dall'iniezione la temperatura si è completamente regolarizzata.

Si uccide l'animale dopo 18 giorni dall'innesto.

Diminuito in peso di gr. 1200.

Le cavie innestate con frammenti di organi del cane, tranne un leggiero edema nel luogo d'innesto, che scompare dopo 36-48 ore, non danno reazione alcuna. Le culture fatte dal sangue, dalla milza, dal fegato del cane, rimangono sterili.

La milza del cane si presenta di colorito roseo, iperemica, di volume normale.

L'esame del sangue dell'animale, eseguito al momento dell'uccisione, dà i seguenti resultati:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Sangue carotideo: | globuli rossi 4,464,000; | globuli bianchi | 6,800 |
| » splenico: | » 4,557,000; | » | 6,200 |

Sangue splenico: Emoglobina 8.1 per cento.

Esperimento XI. — Cane del peso di kg. 16 innestato nella giugulare con 40 cmc. di cultura di carbonchio in brodo tenuta per 24 ore a 37°.

Temperatura del cane:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Dopo 24 ore dall'innesto . . . | 40°. 5 | Dopo 8 giorni dall'innesto . . | 39°. 5 |
| » 2 giorni » . . . | 40° | » 9 » » . . | 39°. 5 |
| » 3 » » . . . | 40°. 5 | » 10 » » . . | 38°. 5 |
| » 4 » » . . . | 40°. 5 | » 11 » » . . | 38°. 5 |
| » 5 » » . . . | 39° | » 12 » » . . | 38° |
| » 6 » » . . . | 39°. 5 | » 13 » » . . | 38° |
| » 7 » » . . . | 39° | » 14 » » . . | 38° |

Si cessa di prendere la temperatura al quattordicesimo giorno essendo questa ritornata allo stato normale.

Si uccide il cane dopo ventun giorno dall'innesto. L'animale è diminuito in peso di kg. 3.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza poco aumentata di volume, con capsula rugosa. Esistono alla sua superficie traccie di perisplenite di recente data. Al taglio si ha stasi, e un leggiero ispessimento delle trabecole spleniche.

*Ricerca micologica.* — Si fanno culture per infissione in gelatina dal sangue, dalla milza, dal fegato e dal rene del cane, le quali rimangono tutte completamente sterili.

Con piccoli frammenti di milza, di fegato e di rene del cane, si innestano tre cavie nel tessuto cellulare sottocutaneo addominale. Dopo trentasei ore, la cavia innestata con milza, presenta edema fortissimo intorno al luogo di innesto. L'edema consecutivamente va riducendosi, fino a scomparire quasi completamente al quinto giorno dall'innesto, e la cavia ritorna in condizioni normali. Le altre due cavie innestate con fegato e con rene presentano esse pure forte edema dopo 24-36 ore. L'edema in seguito si riduce, e scompare completamente all'ottavo giorno dall'innesto.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli scarsi e piccoli. Polpa costituita da scarsissimi elementi. Trabecole alquanto manifeste.

Forte ingrandimento: Arteria centrale del follicolo dilatata con endotelio integro. Follicoli costituiti da piccoli elementi linfoidi, con reticolo poco sviluppato. Si vedono in mezzo alla polpa le solite neoproduzioni, coi caratteri di quelle nei precedenti esperimenti descritte. La sostanza intercellulare è di aspetto fibrillare, ed in grande quantità; scarseggiano nella polpa stessa gli elementi leucocitici ed endoteliali. Tutte le trabecole della polpa sono costituite da un tessuto fibrillare. Mentre la polpa stessa presenta l'aspetto fibrillare sopra descritto lontano dai follicoli, in prossimità di questi si va man mano popolando di elementi linfoidi. Spiccano molto bene nella polpa le pareti vasali.

Esperimento XII. — Cane del peso di kg. 4, innestato nella giugulare con 12 cmc. di cultura di carbonchio in brodo, tenuta per 24 ore a 37°.

Temperatura del cane:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Dopo 24 ore | dall' innesto. . | 40° | Dopo 7 giorni | dall' innesto. . | 39°.5 |
| » 2 giorni | » . . | 40°.5 | » 8 » | » . . | 39° |
| » 3 » | » . . | 40° | » 9 » | » . . | 38° |
| » 4 » | » . . | 41° | » 10 » | » . . | 38°.5 |
| » 5 » | » . . | 40°.5 | » 11 » | » . . | 38° |
| » 6 » | » . . | 39°.5 | » 12 » | » . . | 38° |

La temperatura al dodicesimo giorno dall'iniezione si è completamente regolarizzata. Il cane viene ucciso dopo 28 giorni dall'innesto.

Diminuito in peso gr. 600.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza di volume normale con capsula liscia. Al taglio si trova il parenchima splenico di colorito roseo. Stasi.

*Ricerca micologica.* — Le culture in gelatina dal sangue, dalla milza, dal fegato e dal rene del cane, rimangono sterili. Le cavie innestate con frammenti di organi nel cellulare sottocutaneo addominale, danno i seguenti risultati:

1° Cavia innestata con milza: Discreto edema intorno al luogo d'innesto, dopo 36 ore. L'edema va gradatamente diminuendo fino a scomparire dopo 84 ore.

2° Cavia innestata con rene: Forte edema di tutta la parete addominale, dopo 24 ore. L'edema dopo 48 ore accenna a diminuire. Al 4° giorno dall'innesto l'edema è completamente scomparso, e non resta che un leggiero infiltramento attorno al piccolo frammento di milza innestato.

3° Cavia innestata con fegato. Discreto edema dopo 24 ore. Dopo 2 giorni l'edema è completamente scomparso, e la cavia ritorna nel suo stato normale.

*Esame istologico della milza del cane.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli piccoli; polpa con elementi scarsi, trabecole di aspetto normale.

Forte ingrandimento: Vecchi follicoli con arteria centrale dilatata. Polpa con reticolo poco appariscente. Scarsissimo pigmento ematico. Leucociti scarsi. Rare cellule giganti nella polpa. La polpa si presenta di aspetto sarcomatoso, con cellule endoteliali di aspetto fusato;

nei vasi della polpa è contenuta una grande quantità di sangue. Numerosi follicoli di neoformazione; i follicoli sono costituiti da piccoli elementi endoteliali in mezzo a cui non si vede il reticolo.

L'endotelio dei vasi dei piccoli follicoli è ben manifesto ma non presenta nulla di speciale.

Esperimento XIII. — Cane del peso di kg. 5, innestato nella giugulare con 15 cmc. di cultura di carbonchio in brodo, tenuta per 24 ore a 37°.

Temperatura del cane:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Dopo 24 ore | dall' innesto. . | 39°. 5 | Dopo 6 giorni | dall' innesto. . | 39°. 5 |
| » 2 giorni | » . . | 40° | » 7 » | » . . | 38°. 5 |
| » 3 » | » . . | 40°. 5 | » 8 » | » . . | 38°. 5 |
| » 4 » | » . . | 39°. 5 | » 9 » | » . . | 38° |
| » 5 » | » . . | 39° | » 10 » | » . . | 38° |

Si cessa di prendere la temperatura al decimo giorno dall' iniezione, perchè ritornata completamente normale.

Il cane viene ucciso dopo 42 giorni dall' iniezione. Il cane ha riacquistato il primitivo peso.

*Ricerca micologica.* — Si fanno infissioni in gelatina dal sangue, dalla milza, dal fegato, dal rene del cane. Le culture rimangono tutte quante sterili. Si innestano tre cavie con piccoli frammenti di milza, di fegato, di rene del cane; le cavie tranne un leggerissimo edema in prossimità del luogo d'innesto, non risentono niente di notevole dall'innesto.

*Esame macroscopico della milza del cane.* — Milza piuttosto piccola, con capsula rugosa. Al taglio si mostra di aspetto carneo, fortemente iperemica.

*Esame istologico.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli scarsi e grossi di volume; polpa con scarsi elementi. Trabecole allo stato normale.

Forte ingrandimento: Scarse cellule giganti disseminate nella polpa. Reticolo apparisceente, leucociti abbondantissimi nei follicoli. La polpa presenta uno stadio fibrillare, molto simile a quello riscontrato nel 10° esperimento; la polpa per quanto non ancora formata, è in uno stadio di formazione molto più avanzata. Qua e là si osservano scarse forme iniziali di follicoli.

Esperimento XIV. — Cane del peso di kg. 5, innestato nella giugulare con 15 cmc. di cultura di carbonchio in brodo, tenuta per 24 ore a 37°.

Come nei precedenti esperimenti, nei primi giorni dopo l' innesto si ha forte ipertermia, con deperimento ed emaciazione dell'animale. Dopo circa 12 giorni dall' innesto la temperatura si regolarizza, e l'animale migliora nelle condizioni generali. Dopo un mese e mezzo dall' iniezione si uccide l'animale, il quale è aumentato di peso di grammi 250, in rispetto al peso primitivo. Si fanno culture per infissione in gelatina come negli esperimenti precedenti, le quali rimangono sterili.

Le cavie innestate con frammenti di milza, di fegato, di rene del cane, non danno alcuna reazione, tranne un leggerissimo infiltramento attorno al luogo d' innesto.

*Esame macroscopico della milza del cane.* — Milza di volume normale, con capsula ispessita, con superficie leggermente rugosa. Al taglio le trabecole spleniche si mostrano alquanto ispessite; polpa di colorito roseo, con poca quantità di sangue. Follicoli alquanto appariscenti.

*Esame istologico della milza del cane.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli numerosi, di differenti dimensioni, che spiccano molto nettamente sul resto della polpa. Trabecole normali.

Forte ingrandimento: Scarsissimo pigmento sanguigno. Leucociti poco abbondanti nella polpa; cellule endoteliali di aspetto fusato; leggiero grado di splenite interstiziale. Discreto numero di cellule giganti. Gli elementi endoteliali fusati danno alla polpa un aspetto sarco-

matoso, in mezzo a cui si vedono scarsi leucociti. Non compaiono se non rarissimamente isole di nuove formazioni follicolari.

Esame del sangue carotideo: Globuli rossi, 4,495,000; globuli bianchi, 7,500.
» splenico: » 5,177,000; » 12,400.

Sangue splenico: Emoglobina 8. 9 %.

Esperimento XV. — Cane del peso di kg. 5. 700, innestato nella giugulare con 16 cmc. di cultura di carbonchio in brodo, tenuta per 24 ore a 37°.

Forte reazione febbrile dell'animale, nei primi giorni dopo l'innesto. Abbattimento, diminuzione di peso. Circa al 15° giorno dall'iniezione, le condizioni generali dell'animale migliorano.

Si uccide dopo due mesi dall'innesto. Peso aumentato di gr. 300 rispetto al primitivo peso.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza di volume normale. Al taglio il parenchima splenico si presenta di aspetto carneo, iperemico. Follicoli molto evidenti.

Si innestano tre cavie con piccoli frammenti di organi del cane. Le cavie non risentono affatto dell'innesto.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli di differente grandezza, con arteria centrale alquanto dilatata. Trabecole spleniche normali.

Forte ingrandimento: Elementi della polpa fusati, di aspetto giovane. Reticolo poco appariscente. Pigmento sanguigno scarsissimo. Leucociti poco abbondanti nella polpa; molto numerosi nei follicoli. Numerosissimi piccoli follicoli disseminati, di neoformazione. Il follicolo giovane è costituito da cellule endoteliali, in mezzo a cui esistono piccoli leucociti. Ogni follicolo porta intorno a sè un piccolo spazio, che lo delimita nettamente dal resto della polpa. In questo spazio esistono scarsi leucociti.

Esame del sangue carotideo: Globuli rossi, 5,200,000; globuli bianchi, 6,200.
» splenico: » 5,150,000; » 7,750.

Sangue splenico: Emoglobina 9. 2 %.

Esperimento XVI. — Cane del peso di kg. 6. 500, innestato nella giugulare con 20 cmc. di cultura di carbonchio in brodo, tenuta per 24 ore a 37°. Nei primi giorni dopo l'innesto, si ha forte elevazione di temperatura, e diminuzione di peso. Gradatamente le condizioni generali migliorano, e dopo un mese circa dall'innesto l'animale è ritornato nel suo stato normale. Si uccide dopo due mesi e mezzo. Il peso dell'animale è aumentato di gr. 500.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza di volume normale, con capsula leggermente ispessita. Al taglio si ha leggiera iperplasia dei follicoli; polpa di colorito rosso. Forte iperemia. Si innestano tre cavie con piccoli frammenti di organi del cane, nel cellulare sottocutaneo addominale; le cavie rimangono completamente indifferenti all'innesto.

*Esame istologico della milza del cane.* — Piccolo ingrandimento. Numerosi follicoli, di varie dimensioni; alcuni molto grossi, altri molto piccoli. Trabecole di aspetto normale.

Forte ingrandimento: Numerosi piccoli follicoli giovani in via di formazione. Elementi della polpa di aspetto fusato; leucociti poco abbondanti nella polpa stessa; tracce di pigmento sanguigno. Reticolo molto appariscente. I piccoli follicoli di aspetto giovane cominciano a infiltrarsi di leucociti. Lo spazio circolare tra il follicolo e il resto della polpa, è diminuito molto, per il depositarsi dei leucociti attorno al giovine follicolo e per il conseguente ingrandirsi del follicolo stesso.

Esame del sangue carotideo: Globuli rossi, 6,600,000; globuli bianchi, 9,300.
» splenico: » 7,400,000; » 9,300.

Sangue splenico: Emoglobina 10. 7 %.

Esperimento XVII. — Cagna di kg. 4. 500, innestata nella giugulare con 15 cmc. di cultura di carbonchio in brodo, tenuta per 24 ore a 37°. Nei primi giorni dopo l'iniezione si ha forte elevazione termica ed abbattimento dell'animale. Gradatamente le condizioni

generali dell'animale migliorano, ed al trentesimo giorno si mostra completamente guarito. Si uccide dopo mesi due e giorni 17. L'animale è aumentato in peso in gm. 200.

*Esame microscopico della milza.* — Milza di volume normale, con tracce di perisplenite alla sua superficie. Al taglio il parenchima splenico si mostra di colorito intensamente roseo. Follicoli poco appariscenti. Stasi.

Con piccoli frammenti di milza, di fegato, di rene del cane, si innestano tre cavie nel cellulare sottocutaneo addominale. Le cavie non danno alcuna reazione all'innesto.

*Esame istologico della milza del cane.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli numerosi, di dimensioni varie. Trabecole alquanto ispessite.

Forte ingrandimento: Leucociti abbondanti nella polpa. Manca il pigmento ematico. Reticolo poco visibile, cellule endoteliali fusate, di aspetto giovane. Tanto la polpa che i follicoli sono ritornati al loro stato normale. Il numero dei giovani follicoli di neoformazione è scarsissimo.

Esame del sangue carotideo: globuli rossi 5,735,000; globuli bianchi 7,200
» splenico: » 5,766,000; » 7,200

Sangue splenico: Emoglobina 9. 2 %.

Esperimento XVIII. — Cane del peso di kg. 5. 200, innestato nella giugulare con 15 cmc. di cultura di carbonchio in brodo, tenuta per 24 ore a 37°. Elevazione termica dopo l'innesto. Dimagramento e abbattimento dell'animale. Al 25° giorno dall'iniezione le condizioni dell'animale sono ritornate allo stato normale. Si uccide dopo quattro mesi. Aumentato di peso di gm. 800 rispetto al primitivo peso.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza di volume normale, con capsula distesa, rosea. Al taglio si ha stasi, e iperplasia follicolare. Trabecole leggermente ispessite.

Le cavie innestate con organi dell'animale, non danno alcuna reazione all'innesto.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Leggero grado di splenite interstiziale. Numerosi grossi follicoli allo stato adulto. Arteria centrale dei follicoli normale.

Forte ingrandimento: Leucociti abbondantissimi nella polpa; scarse cellule giganti nella polpa stessa. Manca il pigmento sanguigno. Reticolo di aspetto normale. La milza è ritornata al suo stato completamente normale. Solo qua e là gli elementi endoteliali nella polpa conservano ancora in qualche punto l'aspetto fusato.

Esame del sangue carotideo: globuli rossi 6,014,000; globuli bianchi 7,700
» splenico: » 6,820,000; » 12,400

Sangue splenico: Esame dell'emoglobina 9. 5 %.

Esperimento XIX. — Cane del peso di kg. 8, innestato nella giugulare con 25 cmc. di cultura di carbonchio in brodo, tenuta per 24 ore a 37°.

Si ha forte ipertermia nei primi giorni dopo l'innesto, e dimagramento notevole dell'animale.

Dopo circa quaranta giorni dall'innesto, l'animale comincia ad aumentare di peso, e dopo due mesi si mostra completamente guarito dall'infezione.

Si uccide dopo 5 mesi dall'innesto.

Le cavie innestate con frammenti di organi del cane, nel cellulare sottocutaneo addominale, non danno alcuna reazione all'innesto.

La milza si presenta di volume normale, ed al taglio iperemica.

L'esame del sangue dà i risultati seguenti:

Esame del sangue carotideo: globuli rossi 5,735,000; globuli bianchi 7,200
» splenico: » 5,890,000; » 8,500

Dosaggio dell'emoglobina nel sangue splenico: 9. 4 %.

*(Continua).*

III.

CLINICA MEDICA PROPEDEUTICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA

# L'assorbimento extrapolmonare dei gas e la emfisiterapia

per il Prof. C. BERNABEI in collaborazione del Dott. LIOTTA, aiuto.

(*Continuazione e fine, vedi fascicolo 5*).

## VI. — *Effetti dell'insuflazione dei varî gas.*

*Sulla temperatura rettale.* — Esplorata la temperatura avanti e al termine d'ogni insuflazione, si verificò per tutti una costante diminuzione da —0°.8 a —1°.3 con quest'ordine;

| H | $CO^2$ | N | $O^2$ |
|---|---|---|---|
| — 1°.3 | — 1°.1 | — 1° | — 0°.8 |

E costruendo il diagramma per ogni gas secondo la sede insuflata, si veggono le 4 curve disporsi parallelamente a due a due; cioè quella dell'$CO^2$ coll'H, e quella dell'$O^2$ coll'N, e colle seguenti disposizioni delle differenze medie:

| Insuflazione | sottocutanea | peritoneale | intestinale |
|---|---|---|---|
| $CO^2$ | — 0°.9 | — 1°.7 | — 1°.0 |
| H | — 1°.0 | — 1°.6 | — 1°.2 |
| O | — 0°.8 | — 0°.8 | — 1°.2 |
| N | — 0°.9 | — 0°.9 | — 1°.5 |

*Sulla respirazione.* — D'ogni coniglio veniva preso il pneumogramma prima e dopo dell'insuflazione e durante la respirazione colla maschera, per osservare le modificazioni del respiro sotto l'influenza dell'assorbimento del gas insuflato.

*Frequenza del respiro.* — Tutti diminuiscono la frequenza respiratoria. Questa diminuzione si verificò in media in ragione di un minuto e del gas insuflato:

| | $O^2$ | $CO^2$ | H. N |
|---|---|---|---|
| Respirazione | — 36 | — 26 | — 22 |

| Per la parte insuflata | | Sottocute | Peritoneo | Intestino |
|---|---|---|---|---|
| $O^2$ | Respirazione | — 48 | — 32 | — 32 |
| $CO^2$ | » | — 32 | — 24 | — 32 |
| H | » | — 32 | — 12 | — 32 |
| N | » | — 16 | — 28 | — 24 |

Anche qui costruendo il diagramma su queste cifre si hanno due curve, ad A e a V. Alla prima corrispondono l'$O^2$, e più parallelamente l'$CO^2$ e l'H, in quanto al massimo della depressione di frequenza respiratoria questo corrisponde all'insuflazione sottocutanea e intestinale.

La curva a V pel solo azoto a differenza dell'altre trova nell'insuflazione peritoneale il punto più basso.

Osservando con maggior dettaglio cotali schemi si vede come la curva dell'$O^2$ sia da considerarsi come intermedia tra le due curve, essendo parallela con quelle del $CO^2$ e dell'H dal Sc al P, e più tendenti al parallelismo con quelle dell'azoto dal P all'I.

*Intensità o ampiezza del ritmo.* — Tutti i gas insuflati sottocute, nel peritoneo, nell'intestino, con un crescendo sensibile, escluso l'$O^2$, aumentano l'ampiezza del ritmo respiratorio e dovendola ricordare in ordine decrescente di cotale proprietà vengono l'H, N, $CO^2$ e l'$O^2$.

Nell'assorbimento extrapolmonare tutti spiegano un'influenza euritmica. Onde può dirsi con regola generale, che la rarità del respiro si trasforma nella maggiore ampiezza,come può apprezzarsi dai numerosi tracciati.

*Variazioni quantitative dell'aria espirata, in un'ora, tra prima e dopo dell'insuflazione, durante l'assorbimento del gas.* — La quantità d'aria espirata aumenta soltanto per l'insuflazione di $CO^2$, e diminuisce per l'insuflazione degli altri tre gas H, N, $O^2$.

| Differenza tra prima e dopo l'insuflazione di . . . . | $CO^2$ | H | N | $O^2$ |
|---|---|---|---|---|
| Dell'aria aspirata riferita a un'ora di tempo in cmc. | + 36 | — 360 | — 264 | — 144 |

| Differenza quantitativa dell'aria espirata nell'insuflazione. . . | | sottocutanea | peritoneale | intestinale |
|---|---|---|---|---|
| Tra prima e dopo l'insuflazione per | $CO^2$ | cmc. + 24 | + 24 | — 372 |
| | H | » — 408 | + 192 | — 912 |
| | N | » + 24 | — 204 | — 600 |
| | $O^2$ | » — 156 | — 264 | — 288 |

Come vedesi, la diminuzione respiratoria va crescendo dall'insuflazione sottocutanea e peritoneale all'intestinale, ove si raccolgono per tutti i gas le cifre più alte, indicanti che all'assorbimento intestinale spetta la maggiore influenza riduttrice l'attività espiratoria, venendo in secondo grado l'assorbimento peritoneale ed in terzo e con effetto minimo (fatta eccezione per l'H, che trova il suo minimo effetto nel peritoneo) quello sottocutaneo. E così possiamo riassumere questa graduatoria dalla diminuzione maggiore alla minore dell'aria espirata:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. Per l'intestinale . . . . . | H | N | $CO^2$ | $O^2$ |
| 2. Per la peritoneale . . . | $O^2$ | N | $CO^2$ | H |
| 3. Per la cutanea . . . . . | H | $O^2$ | $CO^2$ | N |

*Eliminazione dell'*$CO^2$ *coll'aria espirata.* — $CO^2$ in cmc. per ogni 100 cmc. d'aria espirata:

| Nei conigli insuflati con. . | H | N. | $CO^2$ | $O^2$ |
|---|---|---|---|---|
| Prima dell'insuflazione . . | 3.99 | 4.35 | 4.94 | 4.28 |
| Dopo l'insuflazione . . . . . | 5.44 | 4.81 | 5.17 | 4.27 |
| Differenza . . . | + 0.45 | + 0.46 | + 0.23 | — 0.01 |

Come si vede, la percentuale del $CO^2$ elevasi per l'insuflazione di tutti i gas meno che per l'$O^2$, pel quale invece si abbassa.

| Nei conigli insuflati . . . . . . il rapporto percentuale . . . | | Sottocute | | Peritoneo | | Intestino | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Prima | Dopo | Prima | Dopo | Prima | Dopo |
| per l'insuflazione dell' . . . | H | 4.02 | 6.19 | 3.75 | 5.04 | 4.19 | 5.10 |
| Id. . . . | N | 5.00 | 5.50 | 4.37 | 4.93 | 3.69 | 4.00 |
| Id. . . . | $CO^2$ | 4.30 | 4.46 | 4.90 | 6.03 | 4.27 | 5.03 |
| Id. . . . | $O^2$ | 3.84 | 3.80 | 5.00 | 4.73 | 4.00 | 4.30 |

Si modifica, come si vede, sensibilmente a seconda dell'assorbimento

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Sottocutaneo l'$CO^2$ va diminuendo dall' | H | N | $CO^2$ | all' $O^2$ |
| Peritoneale » » | H | $CO^2$ | N | $O^2$ |
| Intestinale » » | H | $CO^2$ | N | $O^2$ |

*Eliminazione dell'*$CO^2$ *per un'ora di tempo e per Kg. del peso di coniglio :*

| Nei conigli insuflati con . . . | H | $CO^2$ | N | $O^2$ |
|---|---|---|---|---|
| Eliminato prima dell'insuflazione cmc. | 371 | 300 | 351 | 234 |
| Eliminato dopo la insuflazione » | 495 | 371 | 371 | 251 |
| | + 124 | + 70 | + 19 | + 16 |

| Insuflazione $CO^2$ eliminato per un'ora e per Kg. | sottocutanea | | peritoneale | | intestinale | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Prima | Dopo | Prima | Dopo | Prima | Dopo |
| d'idrogeno . . . . . . . . . cmc. | 384,240 | 585,675 | 320,153 | 445,385 | 408,624 | 455,410 |
| d'azoto . . . . . . . . . . . » | 424,908 | 424,908 | 357,740 | 373,365 | 272,376 | 315,283 |
| d'acido carbonico . . . . » | 232,546 | 347,943 | 389,214 | 414,601 | 279,588 | 351,431 |
| d'ossigeno . . . . . . . . . » | 178,249 | 197,891 | 271,900 | 281,725 | 253,741 | 274,200 |

Da queste cifre risulta che l'eliminazione dell'$CO^2$ è maggiore

| | | | |
|---|---|---|---|
| Per l'H insuflato nel | Sc | e diminuisce nel | P e I |
| » N » | Sc | » | P » I |
| » $CO^2$ » | P | » | I » Sc |
| » $O^2$ » | P | » | I » Sc |

Merita attenzione l'analogo modo di disporsi dei due gas del ricambio materiale (O e $CO^2$) e degli altri due H e N.

*Sull'uropoiesi.* — Analisi dell'urina di 24 ore immediatamente successiva all' insuflazione di:

| Conigli insuflati con | $O^2$ | $CO^2$ | H | N |
|---|---|---|---|---|
| Medie generali: | | | | |
| Quantità gr. . . . . | 121 | 140 | 119 | 180 |
| Densità . . . . . . | 1017 | 1020 | 1020 | 1017 |
| Urea gr. . . . . . . | 1.11 | 0.88 | 0.66 | 0.69 |
| Carbonati ($CO^2$ in cmc.) | 1.92 | 1.62 | 2.62 | 1.44 |
| Cloruri gr. . . . . . | 0.98 | 1.25 | 1.13 | 0.72 |
| Fosfati gr. . . . . . | 0.022 | 0.010 | 0.019 | 0.017 |

Per ricchezza complessiva di materiali, spetta all'orina degli insuflati con H il primo posto, e le succedono quelle degl' insuflati con $O^2$, $CO^2$, N.

Costruendo i diagrammi colle cifre dei singoli dati analitici attraverso ad ogni gas colla stessa disposizione della tabella, si ottengono le 6 curve procedenti in tre modi, di cui due con andamento vicendevolmente parallelo.

Sono vicendevolmente parallele le curve dei { carbonati / fosfati }, i quali decrescono in quantità dall'H, $O^2$, $CO^2$ all'N e vicendevolmente parallele le curve { della quantità / dei cloruri / della densità } decrescenti dall'$CO^2$, H, $O^2$, N.

La terza curva, che differisce da tutte, è quella dell'urea, che, invece di uno svolgimento parabolico come le altre, discende progressivamente dall'$O^2$, $CO^2$, H all'N.

Le caratteristiche comparative, cercandole nei culmini delle singole curve, sarebbero:

per l'$O^2$ , l'aumento - relativo - dell'urea;
per l'$CO^2$, il primeggiamento dell'urea e cloruri;
per l'H , il primeggiamento dei carbonati e fosfati;
per l'N , l' infimo grado di tutti i materiali.

*Urina di 24 ore dopo la insuflazione.*

| Dei conigli insuflati | | Quantità gr. | Densità | Urea gr. | Carbonati gr. | Cloruri gr. | Fosfati gr. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $O^2$ | Sottocute . . . | 181 | 1017 | 1.24 | 2.18 | 0.97 | 0.033 |
| | Peritoneo. . . | 120 | 1016 | 0.72 | 2.21 | 0.81 | 0.015 |
| | Intestino . . . | 162 | 1017 | 1.39 | 1.38 | 1.17 | 0.018 |
| $CO^2$ | Sottocute . . . | 140 | 1020 | 0.96 | 1.94 | 0.91 | 0.018 |
| | Peritoneo. . . | 103 | 1019 | 1.03 | 1.13 | 1.15 | 0.012 |
| | Intestino . . . | 177 | 1021 | 0.66 | 1.79 | 1.69 | 0.019 |
| H | Sottocute . . . | 135 | 1022 | 0.93 | 2.89 | 0.90 | 0.019 |
| | Peritoneo. . . | 123 | 1020 | 0.62 | 3.48 | 1.55 | 0.021 |
| | Intestino . . . | 99 | 1019 | 0.43 | 1.49 | 0.91 | 0.018 |
| N | Sottocute . . . | 76 | 1014 | 0.86 | 1.66 | 0.79 | 0.010 |
| | Peritoneo. . . | 60 | 1017 | 0.26 | 1.20 | 0.40 | 0.009 |
| | Intestino . . . | 104 | 1020 | 0.95 | 1.48 | 0.98 | 0.033 |

Da questa tabella risulta che i materiali dell'urina, presi in esame, presentano una graduatoria da un massimo ad un medio e ad un minimo, secondo che l'urina provenne da animali insuflati sotto cute, nel peritoneo o nell'intestino, e come siffatta oscillazione fu variabile per i singoli materiali dosati nell'urina e per i vari gas.

Ora, sulle variazioni di rapporto graduatorio tra i materiali dell'urina e le sedi insuflate, si rileva che le modificazioni quantitative della crasi urinosa, dal più verso il meno, corrispondono:

per l'$O^2$, alla insuflazione sottocutanea, intestinale, peritoneale: Sc. I. P.;

per l'$CO^2$ e l'N, alla insuflazione intestinale, cutanea, peritoneale: I, Sc. P.;

per l'H, alla insuflazione peritoneale, cutanea, enterica: P. Sc. I.

Nel primo termine si ritrovano gli aumenti relativi od assoluti: la espressione più o meno fisiologica dell'effetto, e nei successivi la diminuzione sino all'estremo minimo comparativo di espressione più o

meno patologica, che è imputabile per l'$O^2$, $CO^2$ e N, all' assorbimento peritoneale, e per l'H all'assorbimento intestinale.

*Sul sangue.* — Corpuscoli rossi ed emoglobina.

| | Totale del gas insuflato cmc. | In conigli numero | In insuflazioni numero | Prima dell'insuflazione | | | Nel corso dell'insuflazioni | | | Differenza tra prima e dopo | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Hb % | Globuli rossi numero per mmq. | Rapporto tra Hb e G. r. | Hb % | Globuli rossi numero per mmq. | Rapporto tra Hb e G. r. | Hb | G. r. |
| Ossigeno . . | 157,900 | 7 | 86 | 82 | 6,284,016 | 1: 76,634 | 85 | 5,898,258 | 1: 69,391 | + 3 | — 385,758 |
| $CO^2$ . . . . | 86,945 | 4 | 44 | 86 | 4,344,333 | 1: 50,511 | 86 | 4,736,711 | 1: 55,078 | = | + 392,378 |
| Idrogeno . . | 24,580 | 4 | 19 | 92 | 4,575,000 | 1: 49,727 | 74 | 4,114,000 | 1: 55,594 | — 18 | — 461,000 |
| Azoto . . . | 32,410 | 6 | 20 | 80 | 5,275,666 | 1: 65,945 | 76 | 4,293,118 | 1: 56,488 | — 4 | — 982,548 |

Dalla premessa tabella risulta come le insuflazioni di $O^2$ e di $CO^2$, anche ad altissime dosi e per lungo tempo, non alterino fondamentalmente la crasi sanguigna e dispieghino quell' influenza ematogenica non ignorata, ma sin qui indimostrata con questo sensibilissimo mezzo della insuflazione: influenza ematogenica per l'$O^2$ sull'emoglobina e per l'$CO^2$ sui corpuscoli, i quali aumentano per l'$CO^2$, e possono diminuire per l'$O^2$, pur aumentando l'emoglobina. La sovraossigenazione può produrre l'ipoglobulia.

Ben diverso risultato decisamente anemogeno emerge per l'H e l'N, ma con diverse e ben distinte proprietà l'uno dall'altro.

L'H investe più l'emoglobina dei corpuscoli; l'N, per contrario, più i corpuscoli dell'emoglobina.

Siffatte anemie sperimentali da insuflazione, sono ravvicinabili: quella per il gas H si attaglia sulla formola ematologica della clorosi; quella per il gas N è ravvicinabile alla formola ematologica dell'anemia perniciosa progressiva.

Vediamo questa influenza dei gas sul sangue come sia ripartibile in rapporto alla sede della insuflazione o sede di assorbimento del gas.

| | | Totale del gas insuflato cmc. | In conigli numero | In insuflazioni numero | Prima dell'insuflazione | | | Nel corso dell'insuflazioni | | | Differenza tra prima e dopo | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Hb % | Globuli rossi per mmq. numero | Rapporto tra Hb e G. r. | Hb % | Globuli rossi per mmq. numero | Rapporto tra Hb e G. r. | Hb % | G. r. numero |
| $O^2$ | Sottocute | 23650 | 3 | 32 | 70 | 5,300,000 | 1 : 75,714 | 79 | 5,635,000 | 1 : 73,860 | + 9 | + 535,000 |
| | Peritoneo | 20200 | 2 | 22 | 89 | 6,743,350 | 1 : 76,891 | 94 | 6,701,650 | 1 : 71,187 | + 5 | — 41,700 |
| | Intestino | 114050 | 2 | 32 | 87 | 6,808,700 | 1 : 78,369 | 83 | 5,158,125 | 1 : 62,146 | — 4 | —1,650,575 |
| $CO^2$ | Sottocute | 32425 | 2 | 24 | 75 | 4,800,000 | 1 : 64,000 | 89 | 5,298,133 | 1 : 59,529 | + 14 | + 498,533 |
| | Peritoneo | 9470 | 1 | 9 | 90 | 4,100,000 | 1 : 45,555 | 78 | 3,508,000 | 1 : 44,974 | — 12 | — 692,000 |
| | Intestino | 45050 | 1 | 11 | 95 | 4,133,000 | 1 : 43,505 | 93 | 5,404,000 | 1 : 58,107 | — 2 | +1,271,000 |
| H | Peritoneo | 5430 | 1 | 6 | 80 | 4,175,000 | 1 : 52,187 | 76 | 3,736,000 | 1 : 49,157 | — 4 | — 439,000 |
| | Intestino | 11800 | 1 | 7 | 105 | 4,975,000 | 1 : 47,476 | 73 | 4,492,000 | 1 : 61,534 | — 32 | — 483,000 |
| N | Sottocute | 5100 | 2 | 5 | 80 | 4,425,000 | 1 : 55,312 | 71 | 4,194,566 | 1 : 59,078 | — 9 | — 230,434 |
| | Peritoneo | 6875 | 3 | 8 | 82 | 5,802,000 | 1 : 70,756 | 89 | 4,210,000 | 1 : 47,303 | + 7 | —1,592,000 |
| | Intestino | 20435 | 1 | 7 | 80 | 5,600,000 | 1 : 70,000 | 70 | 4,475,000 | 1 : 63,928 | — 10 | —1,125,000 |

Indicando colle iniziali C. P. I. l'insuflazione sottocutanea, peritoneale ed endointestinale, e coi segni ± l'aumento o diminuzione dell'Hb e de' corpuscoli rossi sotto l'influenza del gas, abbiamo che l'emoglobina:

per l'insuflazione di $O^2$ si modifica in C + . P + . I —
» di $CO^2$ » C + . I + . P —
» di N » P + . C — . I —
» di H » . P — . I —

i corpuscoli rossi:

per l'insuflazione di $O^2$ si modificano in C + . P — . I —
» di $CO^2$ » I + . C + . P —
» di N » C — . I — . P —
» di H » . P — . I —

A meglio valutare questo effetto giova dare uno sguardo a questa tabella, nella quale al lato delle differenze ematologiche vi è l'indicazione volumetrica del gas, in rapporto al quale debbono valutarsi non solo per la qualità, ma anche per la quantità, per potersi rendere intiera ragione degli effetti altrimenti contradittorî.

*Differenze medie in + e in — per l'Emoglobina e i Globuli rossi.*

| Per l'insuflazione di | Sottocutanea — Media di gas al giorno cmc. | Sottocutanea — Media di gas per giorni cmc. | Sottocutanea — Hb % | Sottocutanea — Globuli rossi per mmq. | Peritoneale — Media di gas al giorno cmc. | Peritoneale — Media di gas per giorni cmc. | Peritoneale — Hb % | Peritoneale — Globuli rossi per mmq. | Intestinale — Media di gas al giorno cmc. | Intestinale — Media di gas per giorni cmc. | Intestinale — Hb % | Intestinale — Globuli rossi per mmq. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ossigeno. . . . . | 175 | 45 | + 9 | + 535,000 | 231 | 32 | + 5 | — 41,000 | 1,040 | 49 | — 4 | — 1,650,575 |
| Acido carbonico . | 379 | 35 | + 14 | + 498,000 | 278 | 35 | — 12 | — 692,000 | 1,287 | 35 | — 2 | + 1,271,000 |
| Idrogeno. . . . . | . | .. | .. | ... | 246 | 22 | — 4 | — 439,000 | 380 | 23 | — 32 | — 483,000 |
| Azoto . . . . . . | 375 | 18 | — 9 | — 230,434 | 226 | 23 | + 7 | — 1,592,000 | 756 | 27 | — 10 | — 1,125,000 |

Infatti per le proprietà ematogeniche dell'$O^2$, ora egualmente stimolatrici sull'emoglobina e sui globuli come apparisce per l'insuflazione d'$O^2$ nel tessuto sottocutaneo, ed ora ipoglobulizzante come apparisce per l'insuflazione nel peritoneo e tanto più cospicuamente nell'insuflazione intestinale, di mezzo a questi opposti effetti vi è la differenza quantitativa del gas insuflato. La sovraossigenazione cessa di giovare all'emoglobina e adduce ad una anemia globulare.

Proprietà ematogeniche superiori veramente all'attesa ed alla opinione comune, sono svelate dall'insuflazione del $CO^2$. Ugualmente stimolatore dell'Hb e dei globuli rossi, insuflato sotto la cute, diviene ipoglobulizzante insuflato nel peritoneo, mentre nell'insuflazione intestinale adduce, all'opposto dell'$O^2$, una iperglobulia.

Confermasi pienamente la proprietà anemogena dell'H e dell'N investendo l'emoglobina l'uno, e precipuamente i globuli rossi l'N.

Per l'H, quest' anemia emoglobinica si ha per l'assorbimento enterico, ed ugualmente per l'N, al quale va aggiunto, oltrechè l'assorbimento intestinale, il peritoneale, che mentre produce la stessa grave ipoglobulia, differisce dall'intestinale per risparmiare del tutto, o diminuire di ben poco l'emoglobina a mo' dell'$O^2$, mentre può anche spingersi a maggiore anemia globulare.

*Sul peso del corpo.* — Tutti i gas sperimentati, ad eccezione dell'azoto, aumentarono il peso dei conigli insuflati in ragione di $3\,^1/_2$-4 grammi al giorno, mentre l'N ci offrì un deficit medio di grammi 11, come può rilevarsi dall'appresso specchietto, nel quale poniamo in vista la quantità del gas insuflato totale e della media al giorno, il numero delle insufla-

zioni dei conigli, e delle giornate comprese dalla prima all'ultima insuflazione.

| Quantità del gas insuflato | | Numero | | | Peso del coniglio | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Totale litri | Media al giorno cmc. | dei conigli insuflati | delle insuflazioni | delle giornate | Aumento o diminuzione media al giorno di grammi | |
| 158 | 512 | 7 | 86 | 296 | + 4 | Ossigeno. |
| 87 | 648 | 4 | 44 | 139 | + 3.5 | Acido carbonico. |
| 25 | 452 | 4 | 19 | 83 | + 3.5 | Idrogeno. |
| 32 | 317 | 6 | 20 | 67 | — 11 | Azoto. |

Costruendo i diagrammi coi pesi dei singoli conigli insuflati ci apparisce che cotal risultato medio è l'espressione finale di una curva formata da oscillazioni che si svolgono in tre distinti modi a seconda del gas e della sede insuflata. Cioè in modo parabolico ascendente e discendente, e rettilineo ascendente e discendente.

Il parabolico ascendente si ottiene coll' insuflazione sottocutanea dell'$O^2$, $CO^2$, H; e intestinale $CO^2$, H.

Il parabolico discendente per la peritoneoemfisi dell'ossigeno e per l'enteroemfisi dell'azoto.

Il rettilineo ascendente per enteroemfisi coll'$O^2$.

Il rettilineo discendente per ipodermoemfisi dell'N.

Media al giorno ed in grammi in più o in meno del peso del coniglio insuflato:

| | Sottocute | Peritoneo | Intestino |
|---|---|---|---|
| con ossigeno. . . . . . | + 4 | — 3 | + 3 |
| » acido carbonico . . . | + 1.5 | — 2 | + 4 |
| » idrogeno. . . . . . | + 3 | — 4 | + 3.5 |
| » azoto . . . . . . . | — 19 | — 12 | — 1 |

Da questa tabella a colpo d'occhio vedesi su due linee il deficit del peso dei conigli insuflati. Per quella del gas; ed è l'azoto la cui influenza catabolica si svolge dal meno/verso il più: I. P. C.

Quella della sede insuflata, ed è la peritoneale, la cui influenza catabolica si svolge dalla minor perdita alla maggiore, per l'$CO^2$, $O^2$, H, N.

Richiamandoci ai diagrammi del peso dobbiamo rilevare che in tutti i casi d'insuflazione anche di quei gas e di quelle sedi che lo conducono

al deficit, a questo si giunge dopo un aumento del peso animale più o meno notevole e per una durata di tempo più o meno lunga, che non vogliamo trascurare di porre in vista.

*Durata in giorni, ed incremento del peso al giorno in grammi nella fase ascendente della curva parabolica discendente:*

| | | $O^2$ | $CO^2$ | H | N |
|---|---|---|---|---|---|
| Peritoneoemfisi | durata media giorni . . . | 14 | 10 | 16 | 6 |
| | aumento medio al giorno gm. | 9 | 15 | 4.5 | 15 |

Per l'enteroemfisi dell'azoto, durata giorni 9, e al giorno gr. 15.

Il solo azoto per ipodermoemfisi fa eccezione a questo primo effetto anabolico: il diagramma del peso discende progressivamente e rapidamente, come è rapidamente apprezzabile a vista e a tatto il marasmo dell'animale.

Riassumendo, il peso del corpo degli animali insuflati subisce le seguenti oscillazioni, ordinate con espressione dalla fisiologica alla patologica in rapporto al gas insuflato:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ossigeno . . . . . . . . | Sc +. | I +. | P — |
| $CO^2$ . . . . . . . . . . | I +. | Sc +. | P — |
| H. . . . . . . . . . . | I +. | Sc +. | P — |
| N. . . . . . . . . . . | I —. | P —. | Sc — |

In rapporto alla sede insuflata il peso dell'animale decade dall'aumento (+) sino al deficit (—) col seguente ordine di gas:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ipodermoemfisi . . | + $O^2$. | + H. | + $CO^2$. | — N |
| Enteroemfisi. . . . | + $CO^2$. | + H. | + $O^2$. | — N |
| Peritoneoemfisi . . | — $CO^2$. | — $O^2$. | — H. | — N |

Mentre il primo specchietto ci dimostra che la massima influenza anabolica è realizzabile dall'enteroemfisi per tutti i gas; nel secondo specchietto può agevolmente apprezzarsi quale posto spetti ai singoli gas nella graduatoria di questo effetto, così per l'enteroemfisi come per le altre sedi d'insuflazione.

Non devesi dimenticare nell'apprezzamento comparativo degli effetti, che non ci stette di mira l'identità di volume di gas insuflato, ma la capacità ricettiva all'insuflazione; spinta per tutti i conigli finchè potevano tollerarla; premendoci di esplorare quali pericoli e danni fossero mai temibili e imputabili ai gas, per potersi regolare in una applicazione terapeutica.

*Sull'apparato digerente.* — L'insuflazione di $O^2$, di $CO^2$ e anche dell'H non influì apprezzabilmente sull'alimentazione dei nostri conigli: poichè li vedemmo mangiare con voracità pari ai conigli non insuflati, ed egerire, sotto l'influenza dell'$O^2$, più copiosamente feci del tutto normali, da poter ritenere l'$O^2$ come un eccellente stimolante dell'egestione. Sotto l'influenza dell'N le feci presentano un'insolita asciuttezza e durezza e una più rara emissione: è un grado di stipsi che l'azoto produce.

*Sul sistema nervoso e muscolare.* — È risaputa l'azione fisiologica eccitante e stimolante dell'$O^2$: ed è veramente sorprendente la vivacità che acquistarono tutti i nostri conigli, fatti snelli, agili, celeri, battaglieri.

Non di molto differentemente si comportarono i conigli insuflati con $CO^2$, rendendo vana ogni previsione di una qualche inquietudine e malescenza anche temporanea: soltanto li vedemmo crescere meno forti, meno vigorosi e robusti di quelli insuflati coll'$O^2$.

Anche per l'H i risultati furono molto migliori dell'attesa. Direi che i suoi effetti stanno a quelli dell'$CO^2$ come quelli dell'$CO^2$ stanno a quelli dell'$O^2$. L'azoto toglie agli animali ogni vivacità ed energia di pari passo alla sua influenza marantica.

*Reperto anatomico dei conigli abitualmente insuflati.* — Del tutto negativo. Uccidemmo i conigli colla stessa qualità di gas coi quali erano stati insuflati onde vedere l'influenza dell'abitudine.

I tre conigli insuflati con $O^2$ furono:

1° Coniglio insuflato per giorni 73, sottocute e peritoneo, con un totale di $O^2$ cmc. 27 000;

2° Coniglio insuflato per giorni 64, intestino, con un totale di cmc. 89 060;

3° Coniglio insuflato per giorni 90, sottocute e intestino, con un totale di cmc. 33 140.

Gli uccidemmo colla fleboemfisi di ossigeno:

per uccidere il 1° occorsero cmc. 15 di $O^2$, nel rapporto di mmc. 9,867 a gr. di coniglio;

per uccidere il 2° occorsero cmc. 20 di $O^2$, nel rapporto di mmc. 12,820 a gr. di coniglio;

per uccidere il 3° occorsero cmc. 52 di $O^2$, nel rapporto di mmc. 32,098 a gr. di coniglio.

Ricordo che in conigli testimoni la morte si ebbe nel rapporto di millimetri cubi 4,388 a gr. di coniglio, il che significa una resistenza aumentata da 2 a 8 volte e più negli insuflati intestinali.

I tre insufiati con $CO^2$:

1° Coniglio insuflato nell'intestino, per giorni 33, con un totale di $CO^2$ cmc. 44 000;

2° Coniglio insuflato sottocute, per giorni 59, con un totale di $CO^2$ cmc. 29 250;

3° Coniglio insuflato peritoneo, per giorni 34, con un totale di $CO^2$ cmc. 9 470.

Il 1° fu ucciso colla fleboemfisi (previa enteroemfisi di cmc. 1 050 di $CO^2$) ed occorsero di $CO^2$ cmc. 42, nel rapporto di mmc. 25. 454 per grammo di coniglio.

In conigli testimoni la morte si ebbe nel rapporto di mmc. 29. 192 per grammo di coniglio.

La differenza in meno è dovuta alla precedente enteroemfisi nel rapporto di mmc. 766 a grammo di coniglio.

Il 2° fu ucciso coll'assorbimento polmonare ed occorsero di $CO^2$ cmc. 1200 nel rapporto per minuto e grammo di peso del coniglio di mmc. 200.

Il 3° fu ucciso per assorbimento polmonare ed occorsero di $CO^2$ cmc. 2000, con un rapporto di mmc. 204.

In conigli testimoni la dose mortale fu nel rapporto di 232: il che significa, all'opposto dell'$O^2$, una diminuita resistenza per saturazione.

I tre conigli insuflati con H:

1° con. dell'enteroemfisi, p. giorni 23, con un totale di H cmc. 11 800;
2° » della peritoneoemfisi, p. giorni 22, con un totale di H cmc. 5430;
3° » dell'ipodermoenfisi, p. giorni 15, con un totale di H cmc. 5250;

furono del pari uccisi coll'assorbimento polmonare e occorsero:

pel 1° d'H cmc. 1620, nel rapporto p. minuto e gr. di coniglio mmc. 43;
pel 2° » 2600, » » » » 88;
pel 3° » 507, » » » » 202;

nei conigli testimoni il rapporto mortale fu di 105, ciò che dimostra una diminuita resistenza, creata dall' entero- ed ipodermoemfisi, e aumentata resistenza creata dalla ipodermoemfisi.

I tre insuflati con azoto:

1° Coniglio: della peritoneoemfisi per giorni 23 e con totale d'N cmc. 3650;

2° Coniglio: della peritoneoemfisi e ipodermoemfisi per giorni 11 e con totale d'N cmc. 2650;

3° Coniglio: dell'enteroemfisi p. giorni 27, con totale d'N cmc. 20 435; del pari uccisi coll'assorbimento polmonare, e occorsero:

pel 1° d'N cmc. 2845 nel rapporto per minuto e grammo di coniglio di mmc. 62;

pel 2° d'N cmc. 957 nel rapporto per minuto e grammo di coniglio di mmc. 113;

pel 3° d'N cmc 1000 nel rapporto per minuto e grammo di coniglio di cmc. 120.

Nei conigli nuovi il rapporto mortale fu di 77, ciò che dimostra una accresciuta resistenza, creata dall'ipodermo- ed enteroemfisi, e diminuita dalla peritoneoemfisi.

Riassumendo: Gli animali abitualmente insuflati modificano la loro sensibilità per le dosi mortali dello stesso gas, in ragione anche della sede abitualmente insuflata.

Ed indicando col segno + quando la dose del gas per minuto e per grammo fu maggiore di quella necessaria per uccidere conigli non insuflati, e col segno — quando riuscirono uccisi con quantità di gas minore che per i conigli non insuflati; e coll'iniziali C, P, I i conigli secondochè furono abitualmente insuflati sotto cute, nel peritoneo o nell'intestino, si ha che la resistenza, rifacendosi dai valori più alti ai più bassi:

| | | | |
|---|---|---|---|
| per l'$O^2$ | la resistenza fu per: | | I + . P + . C + . |
| » l'$CO^2$ | » | » | I — . P — . C — . |
| » l'H | » | » | C + . P — . I — . |
| » l'N | » | » | I + . C + . P — . |

L'$O^2$ e l'$CO^2$ dànno un risultato tipico: l'$O^2$ aumenta la resistenza, l'$CO^2$ la diminuisce. L'H e l'N partecipano dell'uno o dell'altro tipo: l'H si accosta all'$CO^2$ pel P e l'I; l'N all'$O^2$, per l'I e C.

*
* *

Riassumendo i fatti principali della sintomatologia sperimentale dei diversi gas insuflati dobbiamo anzitutto rilevare in forma generale:

1. Che gli effetti sono variabili per grado e modo, per lo stesso gas secondo che l'assorbimento avviene sotto cute, sfera della grande circolazione, o nell'addome, sfera portale: e in questa altresì variabile secondo che l'assorbimento si operò dalla sierosa peritoneale o dalla mucosa enterica. Ed in tesi generale può dirsi che il peritoneale si distingue dall'intestinale per influenzare principalmente sulla nutrizione (effetto metabolico); l'intestinale per influenzare principalmente sull'ematosi, e l'assor-

bimento sottocutaneo per influenzare principalmente sugli organi respiratorii.

2. Che l'*ossigeno* protegge e stimola l'emoglobinogenesi, e l'iperossigenazione enterica produce ipoglobulia, come si ha anche per l'insuflazione nel peritoneo, senza che per altro cotale ipoglobulia nuoccia alla sanità e vivacità dell'animale;

Che menoma sensibilmente l'attività respiratoria riducendo la frequenza del respiro, la quantità dell'aria espirata, e notevolmente l'eliminazione dell'$CO^2$ tanto nel rapporto percentuale che assoluto:

Che produce un relativo smagrimento senza punto menomare la crescita dell'animale e la vivacità e l'energia muscolare.

3. L'*acido carbonico* protegge e stimola la citogenesi fino alla vera e propria iperglobulia, che raggiunge il massimo sperimentale nell'insuflazione enterica, meno assai nella sottocutanea, per rendersi nullo ed anche anemogeno nell'assorbimento peritoneale:

Che diminuisce la frequenza e l'estensione respiratoria, aumentando l'aria espirata (5 volte in confronto degl'insuflati con $O^2$) e l'esalazione dell'$CO^2$ colla sopradetta differenza:

Aumenta la diuresi, effetto squisitamente diuretico, aumenta i carbonati ed i cloruri:

Produce anch'esso un relativo smagrimento, ma più di questo sembra influire sulla crescita dell' animale rendendola più lenta, meno rigogliosa:

È in conclusione anabolico.

4. L'*idrogeno* ha proprietà anemogene principalmente sull'emoglobina, che si abbassa a notevole diminuzione per insuflazione rettale: menoma la frequenza respiratoria, diminuisce l'aria espirata (11 volte in meno degl'insuflati coll'$CO^2$) ed aumenta notevolmente e superiormente a tutti gli altri l'eliminazione dell'$CO^2$ (il doppio dello stesso acido carbonico) :

Nell'urina spiccano i carbonati (altra prova dell'eccessiva eliminazione dell'$CO^2$) ed i fosfati. Si abbassa il tasso dell'urea, ma poco meno di quello che faccia l'$CO^2$:

Deprime la temperatura e produce smagrimento relativo, nuocendo assai più dell'$CO^2$ alla crescita dell'animale. È moderatamente catabolico.

5. L'*azoto* spiega esso pure proprietà anemogene ma principalmente sui globuli, producendo intensa oligocitemia tanto nell'assorbimento enterico che pel peritoneale, e benchè assai minore questa non manca anche nel sottocutaneo:

Come l'$O^2$, l'azoto offre l'esempio della più chiara dissociazione dell'Hb, che aumenta per le insuflazioni endoperitoneali a fianco della più intensa ipoglobulia, mostrandosi in questo, l'azotò, assai più ipoglobulizzante dell'$O^2$. Diminuisce la frequenza respiratoria alla pari dell'H, diminuisce l'aria espirata 7 volte meno che non faccia l'$CO^2$, ma aumenta la eliminazione dell'$CO^2$ sopra tutti ma non in modo assoluto stando alla pari degl'insuflati con $O^2$:

L'urina si distingue per l'infimo tasso di tutti i materiali fisici e chimici (oliguria), inclusive l'urea:

L'animale smagrisce progressivamente e intensamente, cadendo in un vero marasma:

L'effetto immediato della temperatura non differisce molto da quello degl'insuflati con $O^2$. Produce secchezza intestinale e quindi la stipsi. Questa sintomatologia sperimentale dell'insuflazione d'azoto, che provvisoriamente chiamerò *azotemia*, merita la più grande attenzione per la patologia comparata, perchè potrebbe darci la chiave per comprendere quanto di analogo sintomatologicamente si osserva nella patologia umana del ricambio materiale.

D'azoto libero sono formati i 4/5 dell'atmosfera, azoto abbiamo e produciamo a permanenza nell'intestino, e non ci nuoce perchè non si assorbe.

Ma ecco l'esperimento che ci avverte che questa difesa può frangersi; e perchè non potrebbe infrangersi spontaneamente?

E non è appunto quando la chimica biologica si affievolisce e si mostra languente che può osservarsi qualche cosa di simile a questa azotemia sperimentale, insuflativa?

Freno il fascino dell'ipotesi, perchè sento il dovere di riprendere cotali sperimenti dell'enteroemfisi dell'azoto su degli animali carnivori.

*
* *

La emersa proprietà ipoglobulizzante dell'$O^2$ nella sovraossigenazione mi sembra spiegabile colla stessa emersa proprietà citogenetica dell'$CO^2$, in quanto appunto nella sovraossigenazione viene ad aversi la più notevole diminuzione dell'$CO^2$, che protegge e stimola la citogenesi.

E, se non erro, non altrimenti spiegabile è la ipoglobulia azotemica, perchè anche sotto l'influenza di questo gas, come abbiamo veduto, l'$CO^2$ subisce notevole diminuzione; e se si tien conto degli esperimenti di

DEMARQUAY e LECOMTE, coi quali poterono dimostrare una notevole diminuzione nel sangue dell'$O^2$, oltre quella dell'$CO^2$, diviene altresì agevolmente spiegabile la coesistente anemia emoglobinica. Come anche riesce comprensibile l'anemia emoglobinica sotto l'azione dell'idrogeno, come appunto conseguente effetto della deficienza stimolativa di $O^2$; e del pari spiegabile la non coesistente oligocitemia, grazie al dimostrato eccesso di $CO^2$, sufficiente a impedirla o a compensarla.

Se così fosse, come dai fatti di sopra osservati sembrami ragionevole dedurre, tutto diverrebbe agevolmente comprensibile dalla terapia alle osservazioni cliniche, molte volte apparentemente paradosse e contraditorie. Ma per questo ci rivedremo al cospetto dei fatti clinici, che formeranno argomento della II Parte del presente lavoro o dall' *Emfisiterapia*, già inclusa nel titolo.

---

*NB.* Vedi in fine della II Parte la bibliografia.

---



Tip. Nazionale di G. Bertero. L. TRIMANI, *segr. resp.*

(52)

Anno VII. Roma, 1° luglio 1900 Vol. VII-M. (fasc. 7).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.



I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
diretto dal prof. G. B. QUEIROLO

# Sulla patogenesi dell' itterizia

CONTRIBUTO SPERIMENTALE

per il prof. G. B. QUEIROLO e dott. E. BENVENUTI, 1° assistente.

Fu in passato per un certo tempo opinione di molti (TIEDEMANN, GMELIN) che nell'itterizia da ritenzione l'assorbimento della bile e la sua diffusione consecutiva in tutto l'organismo, si facesse nel fegato direttamente da parte dei vasi sanguigni; in seguito le idee degli autori a questo riguardo cambiarono notevolmente.

Nel 1880 il KUFFERATH (1), in base a precedenti esperienze di SAUNDERS (1795) e più recenti di FLEISCHL (2) e KUNKEL (3), i quali avevano già per la legatura del coledoco riscontrato gli elementi della bile nella linfa del dotto toracico, prima che nel sangue, sperimentò la chiusura

(1) KUFFERATH, *Ueber die Abwesenheit der Gallensäure im Blute nach dem Verschluss des Gallen und des Milchbrustganges.* Arch. f. Anat. u. Physiol., pag. 92, 1880.
(2) FLEISCHL. Arbeiten der Physiolog. Institut zu Leipzig, 1874.
(3) KUNKEL. Arbeiten der Physiolog. Institut zu Leipzig, 1875.

contemporanea del condotto toracico e del coledoco, e non ebbe parimente, sacrificando i suoi animali da esperimento due ore e mezza dopo l'atto operatorio, a riscontrare i pigmenti nè gli acidi biliari nel sangue, per cui ne dedusse che questi, nel meccanismo di produzione dell'ittero, attraverso i linfatici del fegato e quindi attraverso il dotto toracico dovessero pervenire nel circolo sanguigno.

WAUGHAN HARLEY (1) riprese ultimamente l'esperienza, tenendo più a lungo in vita i suoi animali, e comunicò al 60° Congresso dell'Associazione medica Britannica le sue conclusioni, le quali possono brevemente riassumersi in queste parole: *l'arresto della bile conduce all'ittero soltanto allora quando rimangono pervie le vie linfatiche.*

Tali risultati sperimentali, sebbene suscettibili di critica, furono accolti benevolmente dalla massima parte dei clinici e dei ricercatori, ed oggi si ritiene infatti dai più, e si legge in tutti i Trattati di Patologia, che veramente l'entrata in circolo dei componenti della bile nell'occlusione del coledoco avvenga in massima parte per l'intermezzo del sistema linfatico: anzi taluni, come lo STRÜMPELL, il LANDOIS, ecc., vanno tant'oltre da sostenere, che è *soltanto per le vie linfatiche ed esclusivamente per esse,* che questo assorbimento della bile avviene.

A dir vero le deduzioni che l'HARLEY credette poter trarre dai suoi esperimenti, sebbene seguite con tanta fiducia dai più, ci son parse assai strane, sembrandoci poco verosimile che di fronte a una pressione così elevata, qual'è quella a cui può la bile salire per la chiusura del coledoco, i capillari sanguigni intralobulari del fegato dovessero mostrarsi tanto impenetrabili, anzi addirittura impermeabili agli elementi biliari.

Per questa ragione a noi è sembrato valesse la pena di occuparci nuovamente dell'argomento in via sperimentale, tanto più che alcuni ultimi studi del WERTHEIMER e del GERHARDT deporrebbero in un senso un po' diverso da quel che si è pensato fino ad ora. I risultati di queste nostre ricerche, che qui riportiamo in esteso, furono già da noi comunicati al IX Congresso di Medicina Interna nell'ottobre 1898 a Torino: se abbiamo tardato a pubblicarle, si è perchè volevamo completare lo studio dell'argomento con nuove esperienze, non ancora portate a termine, su altre forme d'ittero, all'infuori dell'occlusione del coledoco. Del resto non possiamo fare a meno per ora di notare con soddisfazione, come dopo la nostra comunicazione si siano stampati altri lavori dello stesso genere, i quali hanno confermato pienamente le conclusioni sperimentali da noi esposte.

---

(1) WAUGHAN HARLEY. *Sulla patologia dell'ittero da occlusione.* 60° Congresso dell'Associazione medica Britannica, Nottingham, luglio 1892.

* * *

Prima di entrare nella descrizione degli esperimenti compiuti, crediamo opportuno far precedere un breve richiamo sulla circolazione linfatica del cane, che è l'animale di cui ci siamo serviti, e sui rapporti, i quali oggi sono stati ben studiati dagli anatomici, tra la cellula epatica e i vasi linfatici, sanguigni e biliari intraepatici, per render più chiaro il meccanismo di passaggio della bile nel sangue, che noi abbiamo voluto dimostrare.

Noi sappiamo che il sistema linfatico nel cane è rappresentato principalmente dal *condotto toracico* e dai così detti *tronchi tracheali* (1); il toracico porta la linfa di tutti i visceri contenuti nella cavità pelvica, addominale, toracica e delle loro pareti, nonchè del treno posteriore e della coda: esso nasce dalla *cisterna del Pequet*, situata tra i pilastri del diaframma, e sotto forma di un condotto di vario diametro, a seconda della grandezza dell'animale, decorre al lato dorsale a destra dell'aorta, poi all'altezza della 4ª costa si piega in avanti e si getta, press'a poco a livello del 2° spazio intercostale, nella vena succlavia sinistra in vicinanza del suo punto di unione colla giugulare interna dello stesso lato. Lungo il suo tragitto il canale toracico manda numerose piccole branche, le quali comunicano spesso tra loro e si ricongiungono poi di nuovo in un tronco, che ben presto si unisce a sua volta al condotto principale; talora eccezionalmente può una di queste piccole branche gettarsi nella vena succlavia destra o raggiungere il sistema venoso indipendentemente dal toracico: a ovviare perciò all'inconveniente che una tale possibilità, la quale del resto è molto rara, tanto che non l'abbiamo mai riscontrata nei nostri cani, potesse influire sull'esattezza dell'esperimento, noi abbiamo, come vedremo, con opportuni artifizi di tecnica verificato sempre nel cadavere se esistessero simili anomalie linfatiche. Dei due tronchi tracheali non ci occupiamo, poichè essi ricevono la linfa del capo, del laringe, dei gangli ascellari e si gettano nelle vene succlavie senza prendere alcun rapporto col dotto toracico, solo può il tronco tracheale sinistro unirsi a questo prima del suo sbocco nel sistema venoso.

Riguardo ai *linfatici* propri del fegato sembra si originino da spazi linfatici perivasali, formando poi una rete alla periferia del lobulo, e anastomizzandosi colle vie linfatiche superficiali del fegato, terminano in ultimo nel condotto toracico comune.

---

(1) Ellenberger e Baum. *Anatomie des Hundes.*

Rapporti altrettanto intimi esistono tra la cellula epatica e i vasi sanguigni e biliari, i quali costituiscono attorno ad essa una fitta rete, da un lato portandole col sangue gli elementi necessari alla sua funzione, dall'altro accogliendo i prodotti della sua secrezione. Nata dall'interno stesso della cellula epatica, la bile decorre poi per i canali biliari sotto una pressione minima, sebbene 2-3 volte maggiore della pressione venosa corrispondente (HEIDENHAIN), per cui si capisce come possa bastare un ostacolo qualsiasi, anche di lieve momento, al suo libero deflusso, perchè essa ristagni in tutto il sistema biliare intraepatico, dando luogo all'ittero da ritenzione; come e per quali vie i componenti della bile passino nel sangue è l'argomento che noi abbiamo impreso a studiare.

***

Come bene s'intende, noi abbiamo creduto opportuno di riprodurre dapprima esattamente le esperienze di Waughan Harley senza portarvi alcuna modificazione.

Operammo in tal modo cinque cani legando loro con adatta tecnica, che descriveremo, il condotto toracico e il coledoco nella stessa seduta: nei giorni successivi all'atto operatorio si esaminavano di frequente le urine, già precedentemente riscontrate normali, e si ricercava in esse la presenza dei pigmenti e degli acidi biliari coi metodi di Gmelin, Rosenbach, Rosin, Salkowski, Pettenkoffer, e col cloroformio. Quattro o cinque giorni dopo che l'ittero si era ben stabilito si uccidevano gli animali operati, per dissanguamento, affinchè il versamento del sangue nella cavità toracica non ci impedisse all'autopsia di conoscere chiaramente i rapporti del toracico colla vena giugulare sinistra, e si riscontrava quindi accuratamente nel cadavere l'esattezza dell'esperimento, sia riguardo alla legatura del condotto toracico e del coledoco, sia, per mezzo di iniezioni con sostanze coloranti nel toracico, riguardo alla possibilità di ramificazioni anomale di esso, che sopra abbiamo accennato, le quali potessero costituire nuove porte d'ingresso della linfa nel sistema venoso all'infuori del toracico.

ESPERIENZA I. — Cagna del peso di kg. 15.

*29 marzo 1898* - Ore 15. — Si procede colle comuni norme antisettiche, previa eteronarcosi, alla legatura del toracico; a questo scopo si fa un'incisione lineare della cute, parallela all'asse maggiore del corpo, lunga circà 5 centimetri, nella fossetta sopraclavicolare sinistra: si isola poi, tagliando i diversi strati, dai tessuti circostanti la vena giugulare interna dello stesso lato fino alla sua confluenza colla vena succlavia corrispondente: sollevando allora quest'ultima si giunge a vedere chiaramente presso al suo sbocco nel sistema venoso il toracico, che si lega con doppio laccio; dopo la legatura si nota il dótto ben presto rigonfiarsi; si fa allora un'accurata disinfezione del campo operatorio, si suturano i

vari strati, e si chiude la ferita. Fatto questo si procede alla legatura del coledoco: si fa per ciò un'incisione delle pareti addominali e del peritoneo lungo il margine esterno del muscolo retto addominale di destra, si va in cerca del coledoco, che poi si isola e si lega con due forti lacci: si fa quindi la sutura del peritoneo, dei muscoli e della cute.

L'atto operatorio ha la durata di circa un'ora: l'animale operato viene rinchiuso in una gabbia appositamente costruita, al fine di poter raccogliere le orine.

Nella descrizione del decorso ulteriore dell'esperimento, noi non terremo conto per brevità, che dell'esame sistematico delle orine, le quali si ottenevano o perchè venivano volontariamente emesse dall'animale, o per mezzo del cateterismo vescicale, quando correva troppo tempo tra una minzione e l'altra.

*30 marzo* - Ore 6. — Si nota la mancanza di elementi biliari nelle orine.

*Id.* - Ore 12. — Acidi e pigmenti biliari assenti.

*Id.* - Ore 19. — Si riscontra la comparsa di traccie di pigmenti biliari nelle orine.

*31 marzo.* - Ore 10. — Persistono nelle orine i pigmenti e gli acidi biliari in maggior quantità della sera precedente: feccie cretacee.

*Id.* - Ore 18. — Si nota un progressivo aumento degli elementi biliari nelle orine.

*1° aprile* - Ore 17. — Le orine emesse durante la giornata hanno acquistato un colorito rosso-bruno per abbondanza considerevole dei pigmenti ed acidi biliari.

*2 aprile.* — L'esame delle orine dà gli stessi risultati del giorno precedente: gli elementi biliari sono ancora in aumento.

*3 aprile* - Ore 15. — Si uccide l'animale per dissanguamento: al reperto necroscopico si verifica che il coledoco è fortemente allacciato, turgido e ripieno di bile densa: la cistifellea è notevolmente distesa e piena di bile. Il fegato appare ingrandito, con superficie liscia, colorito verdastro: al taglio fuoriesce dalle vie biliari dilatate grande quantità di bile. Il dótto toracico si mostra molto slargato, contenente linfa di colorito giallastro: esso è legato in corrispondenza del suo sbocco nella vena giugulare sinistra. Negli altri organi niente di speciale, tranne la colorazione itterica diffusa di tutti i tessuti. Tolti via i visceri e isolato accuratamente il condotto toracico, dopo averne aspirato in gran parte la linfa in esso contenuta, per opportuno esame, vi si inietta una massa colorante (bleu di Berlino) non molto densa, e non si riscontra alcuna anomalia nei rapporti normali tra il dótto e il sistema venoso. Nell'orina, raccolta nella vescica, si nota la presenza di un'enorme quantità di elementi biliari: nella linfa del toracico si rivelano pure traccie di tali elementi. Si conserva un frammento di fegato per l'ulteriore esame istologico.

Esperienza II. — Cane maschio del peso di kg. 18.

*31 marzo 1898* - Ore 16. — Si procede, previa eteronarcosi, alla legatura del toracico e del coledoco colle stesse norme e cautele dell'esperienza I. L'operazione si protrae per circa un'ora e mezza.

*1 aprile* - Ore 8. — Esame delle orine negativo rispetto ai pigmenti e acidi biliari.

*Id.* - Ore 13. — Le orine hanno un colorito giallo-paglierino, non contengono elementi biliari.

*Id.* - Ore 18. — Si rivelano traccie di pigmenti della bile nelle orine: feccie cretacee.

*2 aprile* - Ore 6. — La reazione dei pigmenti biliari nelle orine riesce molto evidente.

*Id.* - Ore 15. — Le orine vanno assumendo una tinta rosso-bruna per quantità sempre più abbondanti di pigmenti biliari.

*3-4 aprile.* — Le urine si fanno più scure e contengono una quantità di pigmenti ed acidi biliari, molto maggiore dei giorni precedenti, e che va sempre progressivamente aumentando.

*5 aprile* - Ore 10. — Si uccide il cane per dissanguamento. All'autopsia si riscontrano tanto il coledoco che il toracico strettamente legati e dilatati. Le vie biliari e il fegato presentano lo stesso aspetto, che nell'esperienza precedente: tutti i tessuti mostrano una colorazione itterica intensa. Nel dótto toracico non esistono anomalie nella sua distribuzione topografica: nella linfa, in esso contenuta, si rinvegono traccie di pigmenti biliari. L'orina raccolta in vescica è carica di elementi biliari; un pezzetto di fegato vien fissato in alcool per lo studio microscopico.

Esperienza III. — Cagna del peso di kg. 14.

*1° aprile 1898* - Ore 15. — Si legano colla stessa tecnica e colle medesime norme già descritte il dótto coledoco e il toracico.

*2 aprile* - Ore 6. — Orine limpide di colorito paglierino; mancanza assoluta di elementi biliari.

*Id.* - Ore 13. — Nelle orine persiste l'assenza dei pigmenti ed acidi biliari.

*Id.* - Ore 20. — Cominciano a comparire traccie di pigmenti biliari nelle orine.

*3 aprile* - Ore 7. — Si riscontrano nelle orine gli elementi della bile in quantità maggiore che nel giorno precedente.

*Id.* - Ore 14. — I pigmenti e gli acidi biliari si son fatti sempre più abbondanti nelle orine.

*Id.* - Ore 19. — Orine di colorito rosso-bruno, contengono grande quantità di elementi biliari: feccie cretacee.

*4-5 aprile.* — Si nota la persistenza e l'aumento progressivo degli elementi della bile nelle orine, le quali sono di un colorito rosso-bruno intenso.

*6 aprile* - Ore 14. — Si uccide l'animale per dissanguamento. Sorvoliamo sulla descrizione particolareggiata del reperto necroscopico, che è del tutto simile al caso precedente: esso ci conferma chiaramente l'esattezza dell'esperimento: non esistono vie linfatiche abnormi: il dótto toracico è disteso e ripieno di linfa, tinta leggiermente in giallo: conserviamo un frammento di fegato per farne lo studio istologico.

Esperienza IV. — Cane maschio di kg. 17.

*22 aprile 1898* - Ore 17. — Si procede, seguendo il metodo tenuto negli altri esperimenti, all'allacciatura del toracico e del coledoco.

*23 aprile* - Ore 6. — Orine limpide, di colorito normale, non contengono pigmenti biliari.

*Id.* - Ore 12. — Non si rinvengono elementi biliari nelle orine.

*Id.* - Ore 18. — Orine tuttora normali senza segno alcuno di presenza di pigmenti biliari.

*24 aprile* - Ore 7. — Nelle orine della notte si notano traccie evidenti di elementi della bile.

*Id.* - Ore 18. — Sono aumentati nelle orine gli acidi e i pigmenti biliari: feccie cretacee.

*25, 26, 27 aprile.* — Ripetuti esami delle orine in questi giorni dimostrano un rapido aumento degli elementi biliari.

*28 aprile* - Ore 15. — Si uccide l'animale per dissanguamento: la necroscopia ci dà gli stessi risultati che nelle altre esperienze: coledoco e toracico dilatati e legati, colorazione itterica diffusa dei tessuti.

ESPERIENZA V. — Cane del peso di kg. 16.

*28 aprile 1898* - Ore 18. — Si legano colla solita tecnica i due condotti toracico e coledoco.

*29 aprile* - Ore 6. — Orine di aspetto normale senza pigmenti biliari.

*Id.* - Ore 14. — Nelle orine non si ha ancora alcuna traccia degli elementi della bile.

*Id.* - Ore 19. — Si nota la comparsa di pigmenti biliari nelle orine.

*30 aprile* - Ore 6. — Le reazioni caratteristiche degli acidi e dei pigmenti della bile sono assai più evidenti e accentuate che nel giorno precedente.

*Id.* - Ore 14. — Aumenta ancora progressivamente la quantità degli elementi biliari nelle orine.

*Id.* - Ore 19. — Pigmenti e acidi biliari sempre più abbondanti nelle orine.

*1, 2, 3, 4, 5, 6 maggio.* — In questi giorni sono state esaminate a più riprese le orine, divenute di colore rosso-bruno, per la presenza di quantità sempre maggiori di elementi della bile.

*7 maggio* - Ore 10. — Si uccide il cane: al tavolo anatomico si ha la conferma della piena riuscita dell'esperienza: le alterazioni del fegato e delle vie biliari sono pressochè eguali ai casi precedenti, solo in un grado più avanzato.

Riassumendo questa prima serie di esperimenti, vediamo come tutti gli animali da noi operati, ci abbiano dato un risultato uniforme: in tutti sono comparsi nel periodo di 24-36 ore, successivamente all'atto operatorio, gli elementi della bile nelle urine e sono in seguito andati sempre aumentando in modo rapido e progressivo: perciò il concorde risultato di queste prime nostre esperienze, in opposizione alle conclusioni di Waughan Harley, ci confortava sempre più nell'idea che l'assorbimento dei componenti la bile dovesse, nell'occlusione del coledoco, avvenire, per lo meno in massima parte, direttamente per il sistema venoso intraepatico.

Ma si poteva a questa maniera di sperimentare fare un'obbiezione assai temibile ed altrettanto giusta, la quale poteva mettere in dubbio la esattezza delle nostre deduzioni, e che quindi noi abbiamo cercato di eliminare subito con altri opportuni esperimenti. Ci si poteva cioè obbiettare principalmente che colla legatura del dótto toracico si venisse a stabilire in tutto il sistema linfatico toraco-addominale, come lo dimostrava la distensione e la dilatazione del toracico stesso all'autopsia degli animali operati, un aumento tale di pressione, che dovesse necessariamente impedire il normale assorbimento e decorso della linfa, e far sì che la bile stagnante nei canalicoli epatici per la chiusura del coledoco, fosse conseguentemente

assorbita dalle ultime ramificazioni intraepatiche della porta, anzichè dai capillari linfatici; in altre parole noi potevamo creare coi nostri esperimenti sovraccennati condizioni troppo artificiose, che non si verificano certo nella regolare produzione dell'ittero da ritenzione.

Perciò noi abbiamo pensato di legare egualmente il coledoco e il toracico, ma tagliare poi quest'ultimo al disotto della legatura, facendo sgorgare la linfa all'esterno.

Esperienza IV. — Cane del peso di kg. 11.

*29 aprile 1898.* — A ore 16 si procede colle medesime regole, che negli esperimenti precedenti, alla legatura del dótto coledoco e del toracico: l'atto operativo però diversifica dagli altri in questo, che il toracico viene poi tagliato al disotto del laccio, per cui rimane pervio e beante in una piccola cavità risultante dall'operazione, dove il deflusso della linfa può farsi liberamente, e mettiamo poi questa cavità in comunicazione coll'esterno per mezzo di un tubo a drenaggio.

*30 aprile* - Ore 6. — Orine limpide, giallastre, pigmenti e acidi biliari assenti.

*Id.* - Ore 14. — Persiste la mancanza dei pigmenti biliari nelle orine: dal tubo a drenaggio, che fuoriesce dalla ferita suturata, consecutiva all'atto operatorio, defluisce linfa tinta di sangue.

*Id.* - Ore 19. — Compaiono nelle urine traccie di pigmenti biliari.

*1° maggio* - Ore 6. — La reazione dei pigmenti ed acidi biliari nelle orine si è resa assai più evidente.

*Id.* - Ore 16. — Le orine vanno acquistando un colorito leggiermente rosso-bruno, per l'aumento ed abbondanza degli elementi della bile che vi si riscontrano: feccie cretacee.

*2-3-4 maggio.* — In questi giorni si è avuto un progressivo aumento dei pigmenti ed acidi biliari nelle orine.

*5 maggio.* — A ore 15 si uccide il cane: il reperto necroscopico non si differenzia riguardo al fegato e alle vie biliari da quello osservato nelle esperienze precedenti: tutti i tessuti presentano una tinta itterica. Il dótto toracico non si mostra dilatato e contiene poca linfa colorata lievemente in giallastro, e il suo estremo antero-superiore è libero e pervio, nella cavità formata artificialmente coll'atto operatorio, in comunicazione coll'esterno, e nella quale si riscontra raccolta una discreta quantità di linfa. Nell'orina presa in vescica esistono abbondantissimi i pigmenti e gli acidi biliari.

Esperienza VII. — Cane del peso di kg. 15.

*9 maggio 1898.* — A ore 16 si fa la legatura dei due dótti coledoco e toracico, poi si taglia quest'ultimo seguendo esattamente lo stesso metodo dell'esperienza precedente.

*10 maggio* - Ore 6. — Nelle orine assenza di pigmenti biliari.

*Id.* - Ore 12. — Mancano tuttora gli elementi della bile nelle orine.

*Id.* - Ore 20. — Si nota la comparsa di tracce di pigmenti biliari nell'orina: dal tubo a drenaggio fissato a un angolo della ferita operatoria del collo scola linfa mista a sangue: per mezzo di questo tubo si irriga e si lava di frequente la cavità in cui sbocca il toracico, per toglier via interamente la linfa che vi si raccoglie.

*11 maggio* - Ore 6. — Sono aumentati i pigmenti biliari nelle orine: fecce cretacee.

*Id.* - Ore 17. — Le orine si presentano di un colorito ancora più scuro, perchè contengono una quantità maggiore di elementi biliari.

*12-13 maggio.* — Vanno progressivamente aumentando i pigmenti e gli acidi della bile nelle urine.

*14 maggio.* — A ore 10 si uccide l'animale: ci dispensiamo dalla descrizione del reperto necroscopico per la ragione che esso è in tutto simile al precedente. Si conserva un frammento di fegato per lo studio istologico.

Esperienza VIII. — Cane del peso di kg. 14.

*15 maggio 1898.* — A ore 16 si eseguisce colla stessa tecnica la legatura del coledoco e del toracico, e la consecutiva sezione di quest'ultimo al disotto del laccio: si fissa al solito un tubo a drenaggio alla ferita esterna.

*16 maggio.* — Mancano i pigmenti biliari nelle orine: dal tubo a drenaggio defluisce linfa con sangue.

*Id.* - Ore 14. — Persiste l'assenza degli elementi della bile nelle urine.

*Id.* - Ore 20. — Si hanno nelle orine traccie di pigmenti biliari.

*17 maggio* - Ore 6. — La reazione dei pigmenti ed acidi della bile è molto più accentuata.

*Id.* - Ore 17. — Progressivo aumento degli elementi biliari nell'orina. Si fanno per mezzo del tubo a drenaggio continui lavaggi della cavità in cui defluisce la linfa dal toracico.

*18-19* maggio. — L'esame delle orine mette in evidenza la presenza di una quantità sempre più considerevole di pigmenti biliari in esse, che hanno assunto un colorito rosso-bruno intenso.

*20 maggio.* — A ore 10 si fa morire il cane al solito per dissanguamento. All'autopsia l'esattezza dell'esperimento è pienamente confermata: le alterazioni anatomo-patologiche macroscopiche del fegato e delle vie biliari sono eguali ai casi precedenti: il dótto toracico contiene poca linfa tinta leggermente in giallastro, ed è pervio il suo estremo superiore e libero nella cavità residuale all'atto operatorio, nella quale esiste una piccola raccolta di linfa.

Come può facilmente desumersi dalle ultime esperienze, ora riportate, con una tal maniera di procedere da noi usata, l'assorbimento normale dei linfatici non veniva ad essere in massima parte impedito, nè disturbato poteva esserne il decorso della linfa, come risultava appunto dal reperto necroscopico di questi ultimi animali, nei quali il toracico non mostrava per nulla quella notevole distensione, che abbiamo riscontrato nelle nostre prime esperienze: cionondimeno l'ittero comparve e si stabilì egualmente nel medesimo modo e nello stesso lasso di tempo che nei precedenti esperimenti.

Ma una prova anche più convincente e decisiva ci restava ancora a fare, perchè l'obiezione, cui sopra accennammo, cadesse interamente di fronte al risultato sperimentale.

Abbiamo perciò operato nello stesso giorno e nella medesima seduta due cani, e poi abbiamo ripetuto l'esperienza in altri due:

Esperienza IX. — Cane del peso di kg. 16.

*2 giugno 1898.* — A ore 13 si procede alla legatura dei due dótti toracico e coledoco, colle solite norme.

*3 giugno* - Ore 6. — Negativa riesce la ricerca dei pigmenti biliari nelle orine.

*Id.* - Ore 11. — Persiste l'assenza degli elementi della bile nelle orine.

*Id.* - Ore 14. — Nelle orine si rilevano traccie assai evidenti di pigmenti e acidi biliari.

*4 giugno.* - Ore 6. — L'esame delle orine mette in evidenza una quantità molto più considerevole di elementi della bile.

*5-6 giugno.* — I pigmenti e gli acidi biliari nelle orine si rendono progressivamente sempre più abbondanti.

*7 giugno.* — A ore 10 si uccide il cane: il dótto toracico e coledoco sono strettamente legati e dilatati; l'aspetto macroscopico dei diversi organi non differisce dagli altri esperimenti, non esistono anomalie nella distribuzione topografica del dótto toracico.

Esperienza X. — Cane del peso di kg. 14.

*2 giugno.* — Appena terminato l'atto operatorio sul cane, che fu oggetto dell'esperienza precedente, si opera quest'altro animale, però legando solo il condotto coledoco e lasciando pervio il toracico.

*3 giugno* - Ore 6. — Nessuna traccia di pigmenti biliari nelle orine.

*Id.* - Ore 11. — Mancano tuttora nelle orine elementi biliari.

*Id.* - Ore 16. — La reazione dei pigmenti della bile nelle orine riesce positiva sebbene non molto accentuata.

*4 giugno* - Ore 6. — L'esame delle orine dà una reazione più evidente della sera antecedente, rispetto agli elementi biliari.

*Id.* - Ore 14. — Le orine si sono fatte di colorito rosso bruno per la presenza di pigmenti biliari più abbondanti.

*5 giugno* - Ore 9. — Il colorito rosso-bruno delle orine si è fatto più intenso: gli elementi della bile, in esse contenuti, sono ancora aumentati.

Alle ore 15 di tale giorno si procede alla legatura del toracico in questo stesso cane.

*6 giugno.* — Continua il progressivo aumento dei pigmenti e degli acidi biliari nelle orine.

*7-8-9-10 giugno.* — In questi giorni la quantità degli elementi della bile nelle orine va crescendo rapidamente, in ultimo è notevolissima, tanto che il colorito di queste si è fatto nerastro.

*11 giugno.* — Si uccide a ore 10 il cane: il reperto anatomo-patologico è simile agli altri: l'ittero ha raggiunto il suo massimo grado: la dilatazione delle vie biliari intraepatiche è notevolissima, in seguito alla protratta chiusura del coledoco. Il dótto toracico è parimente dilatato e contiene una discreta quantità di linfa giallastra: non si riscontrano abnormità nella sua costituzione anatomica.

Esperienze XI e XII. — Abbiamo operato nella stessa seduta altri due cani colla medesima tecnica delle esperienze IX e X. Ci dispensiamo dalla descrizione particolareggiata del comportarsi dell'ittero in questi due animali, poichè ci hanno dato risultati identici rispettivamente alle esperienze precedenti. Anche in essi l'itterizia si è manifestata, tanto nel

cane a dótto toracico pervio, quanto in quello coi due dótti, toracico e coledoco, chiusi, nello stesso periodo di tempo, circa 24 ore, cioè, dopo l'atto operativo: e in seguito la legatura successiva, anche del toracico nel primo cane, non ha minimamente influenzato il progressivo aumento dell'ittero in corso, come nell'altro cane di controllo.

Anche il reperto anatomico di questi due esperimenti è simile ai precedenti.

Da queste ultime esperienze, che noi abbiamo aggiunto per toglier di mezzo qualsiasi interpretazione erronea dei risultati ottenuti, dobbiamo quindi trarre logicamente la conseguenza, che se si fossero create quelle condizioni artificiose, cui sopra accennammo, di un probabile assorbimento degli elementi della bile da parte del sistema venoso intraepatico per il fatto che le vie linfatiche si trovavano chiuse, noi avremmo dovuto necessariamente osservare un ritardo molto notevole nella comparsa dell'ittero in quelli animali, nei quali insieme al coledoco era stato legato anche il toracico, un ritardo, cioè, di tutto quel tempo necessario a che si stabilisse nel sistema linfatico quella tal pressione, che non ne ostacolasse nè impedisse il normale assorbimento. Ebbene, come abbiamo potuto riscontrare, l'ittero si manifestò invece press'a poco nella medesima ora tanto nei cani in cui si erano legati i due dótti, toracico e coledoco, quanto in quelli, ai quali il solo coledoco era stato allacciato, mentre il toracico si era lasciato pervio: e di più la successiva chiusura di quest'ultimo negli animali, cui nei giorni precedenti fu legato il coledoco, non mostrò avere alcuna influenza sull'ittero che già si era manifestato, nè tanto meno scomparvero con questa chiusura gli elementi della bile dalle orine, come inesattamente asserisce l'Harley, ma l'itterizia al contrario continuò il suo corso rapido e progressivo, come in tutti gli altri cani, ai quali il toracico e il coledoco erano stati legati contemporaneamente.

Giunti a questo punto noi dovremmo riassumere i risultati delle nostre esperienze e trarne quelle conclusioni che consecutivamente ne scaturiscono; ci si consenta però di dare prima un rapido cenno delle alterazioni istologiche, riscontrate nel fegato dei diversi animali da noi operati; per esser più brevi ne facciamo una descrizione sommaria, poichè tra l'uno e l'altro degli esperimenti non esistono nelle lesioni epatiche che leggiere differenze di grado, a seconda che gli animali furono più o meno a lungo tenuti in vita.

*Reperto istologico.* — All'esame microscopico sorprende principalmente la dilatazione più o meno considerevole degli spazi intertrabecolari dei lobuli epatici: essa non è egualmente sviluppata nelle diverse parti della sezione microscopica, ma in alcuni punti è più accentuata, in altri meno, e nei gradi più avanzati le trabecole epatiche appaiono schiacciate e assottigliate, fino a scomparire in parte del tutto, formando piccoli focolai, in cui si riscontrano cellule epatiche deformate e isolate, le quali hanno perduto la normale loro disposizione trabecolare.

In generale queste cellule si presentano in gran parte alterate nella loro forma:

esse non hanno più l'aspetto poligonale caratteristico e si mostrano di forma più o meno allungata; il loro protoplasma si presenta sovraccarico di pigmenti biliari, il nucleo è tutt'ora assai ben colorabile ed evidente. I vasi biliari più grossi sono fortemente dilatati, in alcuni l'epitelio di rivestimento è leggermente proliferato: non esiste attorno ad essi nè nel resto degli spazii portali alcun accumulo di elementi linfoidi. I vasi venosi e arteriosi si presentano di aspetto normale, nelle vene sublobulari si incontrano pigmenti biliari: il connettivo interstiziale è in alcuni punti lievemente ispessito.

## CONSIDERAZIONI.

Se noi vogliamo ora riassumere i risultati delle nostre esperienze dobbiamo concluderne, che, l'assorbimento della bile nell'itterizia da occlusione del coledoco non avviene in massima parte, e tanto meno *esclusivamente*, per le vie linfatiche, come KUFFERATH, HARLEY e molti altri autori sostengono, ma che esso si compie invece in gran parte direttamente dal sistema venoso intraepatico. Diciamo in gran parte, poichè non vogliamo con ciò negare che in un periodo iniziale, quando cioè la pressione biliare non ha raggiunto ancora un certo grado, possa un tale assorbimento farsi anche per i linfatici, tanto più che ciò ci darebbe l'interpretazione dei risultati sperimentali, già ricordati, di SAUNDERS, FLEISCHL e KUNKEL, i quali pare che veramente riscontrassero la presenza dei pigmenti biliari nella linfa prima che nel sangue; però essi tennero troppo poco tempo in vita i loro animali per poter osservare quel che avveniva della bile successivamente nell'ulteriore decorso dell'itterizia; infatti, quando la pressione biliare va in seguito aumentando esageratamente (raggiungendo 275-280 mm. secondo AFANASSIEW, 290-310 mm. per WERTHEIMER, mentre normalmente sarebbe, secondo HEIDENHAIN, 200-250 mm.) e colla compressione delle cellule epatiche e dei capillari sanguigni vengono nello stesso tempo ad essere schiacciate le vie linfatiche perivascolari intralobulari, queste ultime per la loro maggiore delicatezza devono restringersi e chiudersi, creando in tal modo un ostacolo al decorso della linfa nel fegato. Queste considerazioni potrebbero estendersi anche a riguardo delle altre forme d'ittero, dove la pressione intrabiliare non raggiunge un grado così elevato quanto nell'itterizia da chiusura completa del coledoco, ma di queste diremo in altra prossima pubblicazione. Per ora noi ci limitiamo a discutere, poichè è stato questo lo scopo del nostro lavoro, i risultati sperimentali di WAUGHAN HARLEY, in base ai quali i diversi autori hanno poi in massima parte fondato le loro teorie sul meccanismo di produzione dell'itterizia.

Già da quelle poche considerazioni che siamo andati esponendo via via che riportavamo ciascuna delle nostre esperienze, si rileva evidente-

mente, come le conclusioni dell'HARLEY non possano sottrarsi a una critica giusta e spassionata, per cui a ragione DASTRE osserva, che quest'autore avrebbe oltrepassato il significato stesso delle sue esperienze, considerando come dimostrata l'importanza esclusiva del sistema linfatico nell'assorbimento della bile nel fegato; non ci perdiamo poi a parlare degli altri sperimentatori, che hanno preceduto l'HARLEY in questo genere di ricerche (SAUNDERS, FLEISCHL, KUNKEL, KUFFERATH), poichè, come già avemmo luogo di accennare, la durata delle loro esperienze fu così breve, che non può darci alcun criterio esatto sulla vera patogenesi dell'ittero.

Gli esperimenti dell'HARLEY, se furono protratti più a lungo, portarono però a conclusioni così discordi, che egli stesso, non sapendo come darne una sufficiente spiegazione, dovette ammettere la presenza di vie linfatiche anormali in taluni animali e la formazione di nuove vie in altri: ciò che a dir vero non corrisponde ai fatti. Del resto la stessa struttura istologica del fegato, la quale addimostra i rapporti intimi tra il sistema delle vene intralobulari e le minime vie biliari, nonchè la costituzione anatomica elementare di esse, confermano sempre più le nostre conclusioni. Non è infatti da dimenticarsi a questo riguardo che il fegato si differenzia dalle altre glandule, perchè tra i capillari sanguigni e il lume glandulare non si interpone una cellula intera, ma solo una parte di questa [ROMITI (1)], per cui il sangue si trova con essa ancora in più stretto contatto: anzi non sappiamo se per questi speciali rapporti possano per avventura gli elementi della bile passare direttamente dalla cellula, sovraccarica di bile, nel sistema venoso.

Lo stesso HARLEY nel trarre le sue conclusioni, che in verità stanno poco in accordo colla particolare disposizione anatomica ora accennata nel fegato, si meraviglia giustamente come la bile, che per lui penetrerebbe, nell'ittero da occlusione del coledoco, solamente negli spazi linfatici perivascolari, non si insinui anche nel sangue, da cui è separata solo da una sottile parete capillare: e per interpretare questo fatto, che sarebbe davvero incomprensibile, se, come i nostri esperimenti hanno chiaramente dimostrato, non avvenisse altrimenti, egli è obbligato a formulare due ipotesi altrettanto strane, che cioè i vasi sanguigni del fegato non siano permeabili agli elementi biliari o che abbiano una tale permeabilità solo nella direzione dall'interno all'esterno. Si vede proprio che l'HARLEY, come si esprimono giustamente il WERTHEIMER e LEPAGE in un lavoro sullo stesso argomento, pubblicato dopo il nostro, « *cherche à faire cadrer avec sa manière de voir même les faits défavorables, en admettant des*

(1) ROMITI. *Anatomia umana.*

*trajets lymphatiques anormaux sans toutefois en démontrer l'existence* ». Ma che queste non siano veramente che pure e semplici ipotesi dell'HARLEY senza veruna base scientifica lo dimostrano anche le esperienze a tutti note di SCHIFF (1), LUSSANA (2), WEISS, BALDI (3), WERTHEIMER (4), ecc., i quali dimostrano che nello stomaco e nello intestino, dove i linfatici sono al certo altrettanto numerosi quanto nel fegato, e dove la funzione dell'assorbimento è da essi in gran parte compiuta, la bile viene invece assorbita massimamente dalle radici gastro-intestinali della vena porta per essere portata al fegato e di nuovo da questò eliminata, costituendo in tal modo la così detta *circolazione entero-epatica della bile*, oggi da nessuno contestata. Non si capisce quindi quale ragione debba esservi perchè un medesimo meccanismo di assorbimento della bile da parte dei vasi sanguigni, per analogia, non si avveri anche nel fegato per l'occlusione del coledoco, tanto più che la struttura anatomica di questa glandula vi si presta in una maniera più favorevole. Del resto anche dal TOBIAS (5) era già stato dimostrato che il ferrocianuro di sodio, la stricnina, l'atropina, introdotti nelle vie biliari, vengono assorbiti dai vasi sanguigni.

Depone in questo stesso senso pure il fatto, che da noi e dagli altri è stato riscontrato avvenire costantemente, della comparsa, cioè, della bile nelle orine non prima delle 24 ore dalla chiusura del coledoco, poichè ciò denota come sia necessario un aumento considerevole della pressione biliare, perchè il passaggio degli elementi della bile nelle vene intralobulari avvenga, ritardo che si spiegherebbe con maggior difficoltà, se un tal passaggio si facesse nelle vie linfatiche, assai più facilmente permeabili.

L'aver noi riscontrato nei nostri cani al tavolo anatomico la linfa del dótto toracico di colorito leggermente giallastro, se può stare a indicare che anche per i linfatici si possa fare in principio e in minor grado l'assorbimento della bile nel fegato, dipende in gran parte dal fatto che continuando nel sistema linfatico addominale l'assorbimento, ciò che indirettamente dimostra non esser questo impedito dalla legatura del toracico, possono i pigmenti biliari, di cui sono stati imbevuti, da parte della via san-

---

(1) SCHIFF. *Sunto dei lavori del prof. M. Schiff nel laboratorio di Fisiologia di Firenze nell'anno 1869.* Parte 1ª *Digestione.* Sperimentale, marzo 1870.

(2) LUSSANA. *Sulla piccola circolazione entero-epatica e sul circolo refluo epato-renale.* Sperimentale, ottobre 1872.

(3) BALDI. *Sul decorso della secrezione biliare.* Sperimentale, fascicolo 4°, 1883.

(4) WERTHEIMER. *Sur la circulation entéro-hépatique de la bile.* Arch. de Phys. norm. et path., IV, 1892.

(5) TOBIAS. Lavori del laboratorio di L. Fredericq. T. V, p. 97.

guigna, tutti i tessuti, passare nella linfa e darle quella tinta giallastra, che ora abbiamo accennato.

Che debba avvenire così lo dimostrano parimente gli esperimenti di WERTHEIMER e LEPAGE, che più sotto discuteremo, coll'iniezione di solfoindigolato di soda nelle vie biliari: essi osservarono infatti che se l'iniezione di questa sostanza viene continuata, dopo che si ha già la comparsa dell'indigolato di soda nelle orine, anche la linfa finisce col prendere lo stesso colorito bleu di queste ultime, caricandosi del pigmento che i vasi sanguigni lasciano diffondere in abbondanza; se poi il sangue non ne viene a essere sovraccarico, se ne sbarazza assai rapidamente per mezzo dei reni, e la linfa non prende alcun colorito.

Prima di emettere le nostre conclusioni vogliamo pure accennare che il GERHARDT (1) in alcuni suoi esperimenti sullo stesso argomento, che ha fatto oggetto delle nostre ricerche, comunicati al IX Congresso di Medicina Interna di Berlino, avrebbe avuto alcuni risultati, i quali si avvicinano assai ai nostri.

Egualmente il WERTHEIMER e LEPAGE (2) pubblicarono nel 1897 un loro studio sperimentale sulle vie di assorbimento dei pigmenti nel fegato: questi autori partendo dal concetto, non ancora ben confermato, che i dótti escretori dei diversi lobi epatici nel cane siano, nelle loro diramazioni intraepatiche, indipendenti tra loro, stabilirono una fistola del toracico, poi intromisero nel condotto escretore del lobo destro del fegato un tubo, per il quale iniettavano, sotto la pressione di 30-35 centimetri, bile di bove o di montone, riconoscibili al loro spettro caratteristico, ricercando quindi se questo spettro compariva nella bile che veniva segregata e raccolta dal lobo sinistro: essi videro che ciò avveniva nello spazio di 30-60 minuti primi. In tal modo, ammesso che non esistessero comunicazioni tra i condotti escretori dei diversi lobi, la bile iniettata doveva essere stata riassorbita dai vasi sanguigni del lobo destro, trasportata nella circolazione generale ed eliminata di nuovo dagli altri lobi, poichè già si sapeva che iniettando bile di bove nel circolo sanguigno di un cane questa ricomparisce rapidamente nella bile dell'animale (WERTHEIMER).

WERTHEIMER e LEPAGE ripeterono colle medesime norme lo stesso esperimento, iniettando, in luogo della bile, una soluzione di solfoindigolato di soda o di bilirubina, ottenendo eguali risultati: l'indigolato si mo-

(1) GERHARDT. *Sulla patogenesi dell'ittero.* IX Congresso di Medicina interna, Berlino, giugno 1897.

(2) WERTHEIMER e LEPAGE. *Sur les voies d'absorption des pigments dans le foie.* Archives de Physiol. norm. et path., n. 2, 1897.

(3) WERTHEIMER e LEPAGE. *Sur la resorption et l'élimination de la bilirubine.* Arch. de Physiol. norm. et pathol., n. 2, 1898.

strò nell'orina quando la linfa non ne conteneva ancora traccia alcuna, la bilirubina si comportò riguardo alla sua comparsa, rispettivamente nel sangue e nella linfa, in una maniera un po' differente.

Dai loro esperimenti questi due osservatori vennero alle conclusioni che « *les vaissaux sanguins prennent une large part à la résorption des matières colorantes biliaires* ».

Alle esperienze di WERTHEIMER e LEPAGE, quantunque vengano a risultati molto simili ai nostri, si possono però fare alcune osservazioni, e prima di tutto si può a questi due autori rivolgere la stessa obiezione, ch'essi fanno a LEPINE e AUBERT, i quali, sottomettendo il contenuto delle vie biliari a una pressione di due metri di altezza, avevano già notato immediatamente dopo nel sangue delle vene sopraepatiche una forte proporzione di acidi biliari. WERTHEIMER e LEPAGE obiettano che nei loro esperimenti LEPINE e AUBERT raggiunsero una pressione biliare così esagerata, che non si ha mai nell'occlusione del coledoco, e infatti, come HEIDENHAIN ha notato, se con questa maniera di sperimentare si oltrepassi anche di poco la pressione necessaria al riassorbimento, si producono rotture dei dótti biliari e stravasi di bile, come lo dimostra in tali casi l'esame anatomico del fegato.

WERTHEIMER e LEPAGE hanno certamente commesso lo stesso errore, poichè nelle loro esperienze si sono messi in condizioni troppo artificiose e che non si hanno nel meccanismo patogenetico dell'ittero da occlusione, il quale è molto diverso; infatti essi hanno ottenuto il passaggio della bile nel sangue e quindi nelle orine nello spazio di un'ora dalla iniezione fatta nei dótti escretori del fegato, mentre sappiamo dalle ricerche di AFANASSIEW, e come abbiamo potuto riscontrare costantemente anche nei nostri esperimenti, che i pigmenti biliari compariscono nelle orine non prima delle 24 ore dalla chiusura del coledoco. Ora si capisce facilmente come l'aumento di pressione così improvviso ed esagerato, che WERTHEIMER e LEPAGE producono nel sistema biliare intraepatico, debba portare modificazioni molto notevoli sul meccanismo di assorbimento della bile, e quindi le conclusioni che questi due autori ne traggono non possono avere un valore molto esatto; infatti essi stessi per spiegare i risultati da loro ottenuti, tanto differenti da quelli che si hanno colla semplice legatura del coledoco, credono che ciò dipenda in massima parte dal fatto che « le liquide est ici soumis immédiatement à une pression, qui n'est habituellement atteinte dans le cas d'oblitération du « cholédoque, qu'après un temps plus ou moins long. » Questa confessione da parte degli autori medesimi e il bisogno infatti ch'essi stessi hanno sentito di ripetere le loro ricerche su eguale argomento successivamente colla legatura simultanea del toracico e del coledoco, in una

pubblicazione comparsa molto tempo dopo che noi avevamo già resi noti i nostri risultati sperimentali, ci dispensano da aggiungere altre critiche, che avremmo ancora a fare, sul valore scientifico delle esperienze di questi due autori.

Dopo ciò noi veniamo ad esporre le conclusioni, che dai nostri esperimenti si possono trarre, le quali così riassumiamo:

1° *La chiusura contemporanea del dótto toracico e del coledoco non impedisce la comparsa dell'ittero.*

2° *La legatura del dótto toracico non modifica nè fa scomparire l'itterizia stabilitasi per l'occlusione del coledoco.*

3° *L'assorbimento della bile nell'ittero da ritenzione per chiusura del coledoco si fa in massima parte direttamente dal sistema venoso intraepatico, e i linfatici hanno a questo riguardo un'importanza molto secondaria.*

***

Avevamo già esposto sommariamente queste nostre conclusioni prima nel luglio 1898 (1), poi nell'ottobre dello stesso anno al Congresso di Medicina di Torino, quando sono usciti ulteriormente dall'Istituto di Fisiologia della Facoltà Medica di Lilla due lavori i quali confermano pienamente i risultati dei nostri esperimenti.

Il DUBOIS (2) ha iniettato una soluzione di cloruro sodico sotto la pressione di una colonna liquida di 30 centimetri d'altezza nel dótto coledoco e ha visto comparire dopo un'ora o un'ora e mezza i pigmenti biliari nelle orine. Non stiamo qui a ripetere le critiche, che abbiamo già fatte al lavoro di WERTHEIMER e LEPAGE, dei quali il DUBOIS ha imitato la tecnica, solo vogliamo far notare come, seguendo la stessa maniera di sperimentare, anch'egli sia per conseguenza « frappé de la rapidité, « avec laquelle les pigments biliaires se montrent dans l'urine, tandis « qu'à la suite de la simple ligature du canal cholédoque, leur apparition « serait beaucoup plus tardive. »

Un'esperienza più esatta ha fatto poi il DUBOIS, legando il toracico in taluni cani, i quali presentavano normalmente, ciò che si riscontra non molto di rado (KÜHNE), pigmenti biliari nelle orine, e ha notato che questi ultimi non scompaiono, malgrado la chiusura delle vie linfatiche, per cui viene in ultimo a conclusioni simili alle nostre, che cioè « les vaisseaux

(1) QUEIROLO. *Lezione di chiusura dell'anno 1897-98.* Gazzetta degli Ospedali.

(2) DUBOIS. *Contribution à l'étude de la pathogénie de l'ictère par résorption.* Echo Médical du Nord, octobre 1898.

« sanguins ont à jouer un rôle prépondérant dans la résorption des pigments biliaires. »

Dopo di lui WERTHEIMER e LEPAGE (1) hanno pubblicato altre ricerche sullo stesso argomento, ripetendo i medesimi esperimenti, che noi avevamo già compiuto colla legatura simultanea del toracico e del coledoco: essi operarono in questo modo numerosi cani e videro, come noi, in tutti comparire l'itterizia nello spazio di 24-36 ore; « le pigment s'est montré dans l'urine à peu près dans le même délai, que si l'on avait lié le canal cholédoque seul »: proprio ciò che colle nostre esperienze avevamo già fatto e dimostrato molto tempo prima di questi due autori, i quali si capisce concludono perciò, come già noi avevamo concluso, che « les vaisseaux sanguins ne sont « pas étrangers à la résorption de la bile, mais que, bien au contraire, « ils y jouent très probablement le rôle principal ».

---

(1) WERTHEIMER e LEPAGE. *Sur les effets de la ligature simultanée du canal cholédoque et du canal thoracique.* Journal de Physiol. et de Path. générale, mars 1899.

II.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI CAGLIARI
diretta dal Prof. I. FENOGLIO

# Studio batteriologico sulle squame dei morbillosi

## CONTRIBUTO ALLA PROFILASSI DEL MORBILLO

per i dottori **G. PINNA**, primo assistente alla Clinica
e **G. MARINI**, allievo interno.

Il morbillo che assale e tormenta le deboli esistenze recando d'ordinario il primo contributo al deterioramento organico, è stato sempre oggetto di studio nella indagine della causa che lo produce e nella determinazione della sua profilassi. Tuttavia, ad onta dei numerosi lavori che esistono intorno all'argomento che trattiamo, ancora non è stata detta l'ultima parola e si vaga nell'incertezza.

Gli antichi ritenevano che il morbillo fosse causato da un miasma particolare, trasmesso per contagio, e dagli studi finora fatti risulterebbe che il morbillo è contagioso in tutti i suoi periodi: fu il FRANZ MAYR di Vienna il primo a fare tale osservazione nel 1865.

Nello stesso anno il GIRARD, il DUMAS nel 1872, il LANCEREAUX nel 1873, e quindi il VIDAL, il BECLÈRE, ecc., hanno osservato che il morbillo è contagioso, specialmente nel periodo dei prodromi; anzi il GIRARD asserisce che passato questo periodo non vi sia più possibilità di contagio. Anche il FOERSTER non solo ammette il contagio esclusivo nel periodo prodromico, ma ritiene ancora che nello stadio di eruzione sia raro il contagio, ed ancora più raro nell'ulteriore sviluppo della malattia.

Il BARD vuole che il contagio possa verificarsi tre o quattro giorni prima dell'eruzione. Il SEVESTRE, il BECLÈRE, invece, stabilirono che il contagio può verificarsi durante l'eruzione e che cessa con questa.

Lo CHARCOT constatò ancora come il contagio possa avvenire nove giorni dopo l'eruzione, e cioè al 13°-15° giorno di malattia. DAROLLES osservò pure che il contagio era possibile undici giorni dopo l'eruzione.

Il THOMAS dice che « a nulla mena il fatto che cioè in molti casi non può essere messo fuori ogni dubbio il contagio avvenuto, perchè nella grande insta-

bilità e diffusibilità del contagio dobbiamo riconoscere anche una certa adesione agli oggetti circostanti ed una tal quale pertinacia. In una malattia contagiosa non si può mai ritenere come impossibile che la sostanza contagiosa sia stata importata dalle vesti o dai mobili, od anche dall'istesso medico, specialmente allorchè questi è rimasto a lungo nella stanza dell'ammalato. Sotto questo punto di vista bisogna ricordare che MAYR crede doversi negare una così grande tenacità del contagio, solo perchè egli non ha potuto riscontrare che la malattia si sia diffusa mercè gli abiti ed i pannilini di ammalati morbillosi portati dall'ospedale, allorchè quelli, dopo essere stati in certo modo aerati, servirono posteriormente per altri bambini. A dir vero a tutte queste questioni non si può rispondere in modo assoluto prima di esserci dato conoscere esattamente la natura del contagio, il modo di sua diffusione, e le condizioni di sua esistenza e forza ».

Il contagio può verificarsi sia in modo diretto da una persona ammalata e sia per mezzo di una persona o di un oggetto qualunque che sia stato a contatto di una persona ammalata: pare però che non si trasmetta a grandi distanze. Il BECLÈRE ed il SEVESTRE osservarono infatti che l'isolamento degli ammalati in camere vicine a quelle occupate da altri sia sufficiente per impedire che il contagio si trasmetta a questi ultimi. Anche lo CHARCOT ritiene che per avvenire il contagio sia necessario « da una parte impregnazione prolungata dell'oggetto o del medico e dall'altra un intervallo breve fra i due contatti con l'infettante e coll'infettato ». GRANCHER, BARBIER sostengono che la trasmissione del contagio per mezzo o per influenza dell'aria avvenga solo a piccole distanze. ROSENSTEIN ed altri autori non ammettono l'esistenza del virus morbilloso nell'aria, ed affermano anzi che non si possa essere colpiti dalla malattia se si eviti qualunque comunicazione coi morbillosi.

***

Come avviene il contagio del morbillo? Molte furono le esperienze praticate in proposito e assai diversi i pareri.

MONRO, LOOKE, MAYR ritengono che esso avvenga per mezzo del muco nasale e delle lagrime; il WACHSEL per mezzo del liquido delle vescichette miliari; HÖME e SPERANZA per mezzo del sangue; MONRO e LOOKE per mezzo delle squame; SEVESTRE per mezzo della saliva, del secreto bronchiale, ecc. Tutti questi prodotti contenenti il virus morbilloso vengono trasportati a distanza sia per mezzo dell'aria, sia per mezzo della biancheria, degli indumenti e degli oggetti diversi appartenenti all'ammalato. Ed il QUEIROLO dice che « il pericolo è tanto maggiore quanto è più piccolo l'ambiente nel quale l'ammalato giace, quanto maggiore è il numero di ammalati raccolti nel medesimo ambiente, e quanto meno aereato è l'ambiente stesso; adunque il pericolo cresce coll'addensarsi del virus morbilloso nell'aria respirata ».

Le prime esperienze di inoculazione del morbillo furono fatte da HOME nel

1758. Egli, mediante incisioni praticate sulle macchie morbillose, raccolse il sangue con degli stracci che applicò sul braccio di un individuo sano, sul quale aveva eseguito diverse incisioni; in seguito a ciò si sviluppò nell'individuo sano una lieve forma di morbillo, con caratteri clinici differenti da quelli presentati dalla forma dominante.

Locatelli nel 1812 inoculò il sangue di individui in piena eruzione morbillosa. William eseguì le esperienze di inoculazione delle vescichette miliari, ma senza risultato, mentre Wachsel con risultato. Il Themmen, nel 1816, eseguì diverse inoculazioni con materiale morbilloso; ma anche queste senza effetto. L'Albers ripetè l'esperienza di Home con risultato negativo, e dopo di lui Speranza nel 1822 e Michael de Katona nel 1842, eseguirono nuove prove; anzi il primo, esperimentando sopra se stesso, ebbe risultato favorevole. Altri esperimenti favorevoli di inoculazione furono registrati dal Buffalini, Rosi, Figueri, Horst, Percival, ecc. Anche il Mayr, nel 1848, praticò delle inoculazioni con materiale morbilloso ed ebbe a rilevare risultati positivi. Egli ritiene specialmente che il muco nasale sia quello che permette la diffusione del contagio e lo dimostrò praticamente colla seguente esperienza: raccolse il secreto nasale di bambini morbillosi e lo trapiantò sulla mucosa nasale di due bambini sani; in capo ad un periodo di giorni 13 ebbe a riscontrare in essi l'eruzione morbillosa. Riteniamo però giuste le considerazioni fatte da Lihou, il quale ritiene che le prove d'inoculazione siano state fatte in condizioni cattive, cioè in pieno periodo di epidemia, durante il quale poteva svilupparsi il morbillo anche senza previa inoculazione.

Berndt, Monro, Loocke e Darolles eseguirono inoculazioni mediante i prodotti di desquamazione con risultato positivo, mentre il Mayr non ne ottenne alcuno. Il Cullen infine riferisce il caso di bambini che ingoiarono impunemente le squame morbillose.

* * *

Da una quarantina d'anni a questa parte furono fatte numerose ricerche per identificare l'agente patogeno del morbillo: ma le osservazioni fatte non portarono a nessun risultato.

Tra i primi investigatori figura il nome di Hallier, il quale isolò dagli sputi e dal sangue dei morbillosi delle forme cocciche, mobili, incolore, munite di un prolungamento in forma di coda; e vi ritrovò delle emazie inglobanti gran numero di queste forme.

Dagli studi culturali che egli fece si persuase trattarsi di un fungo, il *Mucor mucedo vera* (Fres). Le ricerche di Hallier furono poi dimostrate erronee dal Vogel.

Il Salisbury identificò una spora di fungo che isolò dalla paglia in putrefazione, come agente causale del morbillo, ed anzi, inoculando queste spore in individui sani, sarebbe riuscito a riprodurre una forma eruttiva simile al morbillo, anche essa di natura contagiosa.

Le esperienze di Salisbury furono ripetute dal Pepper in 22 individui senza alcun risultato.

Nel 1871, Coze e Feltz di Strasburgo, dal sangue e dal muco nasale dei morbillosi riuscirono ad isolare una forma batterica assai sottile e mobile; il sangue contenente tali forme produceva nelle cavie uno stato febbrile che durava due o tre giorni.

Il Keating ed il Leyden osservarono un micrococco, la di cui sede, specie nelle forme gravi, trovasi nei leucociti. Nel 1880 il Babés comunicò alla Società reale di medicina di Budapest i risultati delle sue ricerche sul morbillo, e specie sulla sua più frequente complicazione, quale è la pneumonite morbillosa. Egli ha preso in esame la secrezione catarrale del naso, quella della congiuntiva e dei bronchi, ed il sangue della pelle affetta da eritema, e vi trovò delle forme microbiche rotonde, di un diametro di 0.6 $\mu$, sovente riunite due a due in forma di 8 ed a piccole catenelle, senza movimenti, brillantissime, difficilmente colorabili.

Anche negli sputi di bambini sofferenti di bronchite morbillosa ha osservato le stesse forme batteriche rotonde sopradescritte. Lo stesso Babés dai trasporti fatti dal sangue ricavato dalle fresche macule dell'esantema morbilloso, e dal prodotto infiammatorio dei gangli linfatici ha potuto coltivare una forma streptococcica, gli articoli delle cui catene rassomigliavano ai micrococchi ad 8 descritti precedentemente. Questo streptococco coltivato rassomiglia molto a quello del pus. Inoculato sotto la pelle del naso d'una giovane cavia produsse rossore della pelle, febbre e congiuntivite muco-purulenta; e dice il Babés di avere ottenuto lo stesso risultato inoculando ad una cavia il sangue di un fanciullo sofferente di morbillo.

Doehle, nel febbraio del 1892, prese in esame 8 casi di morbillo, e potè constatare nel sangue dei corpi mobili del diametro di 1/2-1 $\mu$, presentanti una zona periferica chiara ed un nucleo centrale oscuro; qualche volta li riscontrò anche più voluminosi, di forma ovoide, con due nuclei od anche più raramente quattro. Dopo il periodo eruttivo questi corpuscoli si osserverebbero esclusivamente dentro i corpuscoli rossi ai quali impartirebbero movimenti limitati in tutti i sensi, movimenti che si conserverebbero per 48 ore se tenuto il preparato sotto una temperatura conveniente, mentre non si conserverebbero sotto l'azione del freddo. Il Doehle in questi corpicciuoli, trattati col metodo di Löffler, avrebbe osservato delle ciglia mobili.

Anche il Beehla, nel 1893, confermò in certo qual modo i risultati di Doehle. Ma questi risultati non ebbero la conferma di altri esperimentatori; anzi il Podvyssotzky considerò le ricerche del Doehle e Beehla come poco probabili.

P. Canon e W. Pielicke di Berlino, nell'aprile del 1892 riferiscono di avere esaminato, su preparati colorati, il sangue di 12 morbillosi e di avervi trovato un microrganismo che talora presentava l'aspetto di un diplobacillo, tal'altra di un diplococco. Questi microrganismi, di differenti dimensioni, non colorabili col metodo di Gram e coltivabili solo nel brodo, si troverebbero nel sangue in nu-

mero assai variabile, formando degli ammassi di 8 a 20 individui, senza presentare un aggruppamento speciale. Si osserverebbero specialmente durante il periodo febbrile del morbillo, e si riscontrerebbero anche negli sputi, nelle secrezioni nasali e congiuntivali dei morbillosi.

Ma nel sangue di 7 morbillosi nel periodo della convalescenza, e nel sangue e negli organi di un fanciullo morto in seguito al morbillo, gli stessi AA. non poterono riscontrare il microrganismo da essi descritto.

Nello stesso anno il Tchaïkowschy, poche settimane dopo la comunicazione di Canon e Pielicke, pubblicò nella « Gazeta Lekarska » i risultati dei suoi studi fatti su 38 morbillosi, constatando che tanto nel sangue che nel muco nasale degli ammalati da lui esaminati trovò delle forme batteriche somigliantissime a quelle descritte dal Canon e Pielicke.

Il Podvyssotyky ritiene che il microrganismo descritto dal Canon sia lo specifico del morbillo, tanto più che detto microrganismo, pure riscontrandosi costantemente nel sangue dei morbillosi, non si rinviene invece nel sangue di altri malati.

Anche il Grigorieff nel sangue di 10 morbillosi dice di non aver trovato la stessa forma batterica descritta dagli AA. in questione.

Lo stesso Tchaïkowschy, già citato, nel 1895 conferma i risultati già esposti in base a nuove esperienze eseguite su 56 ammalati di morbillo.

Mancano però le prove sperimentali sull'uomo; e le esperienze fatte dal Tchaïkowschy sugli animali sono da ritenersi poco attendibili, inquantochè questi ultimi non sono recettivi al morbillo. Josias e Laveran ripeterono le prove sperimentali fatte da Canon e Pielicke, e seguendo gli stessi metodi ottennero risultati del tutto negativi.

Anche il Warschowsky, lavorando nel laboratorio del prof. Affanassieff, non riuscì a constatare nel sangue di 21 morbillosi la presenza del microbo descritto dal Canon.

Il Barbier, nel gennaio del 1897, comunicò il risultato di numerosi studi da lui fatti sui morbillosi. Egli praticò l'esame batteriologico del sangue di 11 morbillosi, ma in tutte le prove sperimentali osservò diverse forme batteriche con caratteri non specifici. In 31 morbillosi, da colture fatte con secreto congiuntivale, isolò un bacillo di aspetto quasi simile al difterico. Questo bacillo 9 volte lo trovò allo stato di purità e 7 volte associato allo *staphilococcus albus*. Esso differisce per i suoi caratteri colturali da quello difterico e dai bacilli pseudodifterici per il colore più grigiastro della colonia, per il contorno non regolare, per l'aspetto meno umido e per l'aderenza ai mezzi nutritivi.

La virulenza di questo bacillo è stata nulla in tutte le esperienze d'inoculazione nei diversi animali, quali il sorcio, il topo, il coniglio, la cavia, il piccione, che si mostrarono refrattari anche a dosi considerevoli. Le esperienze d'inoculazione furono fatte, sia per via sottocutanea, sia per le sierose sane o precedentemente lese.

Inoltre, su 37 morbillosi, riscontrò nel secreto congiuntivale 13 volte lo *staphylococcus albus*, di cui 12 volte accompagnato al bacillo suindicato ed una

volta solo. Dall'esame delle mucosità buco-faringee e nasali dice ancora di avere isolato un numero molto più complesso di batteri, superiore a quello dei batteri isolati dalla congiuntiva. Tra questi isolò pure 9 volte su 12 lo *staphylococcus albus* e rilevò la presenza del *pneumococcus*, dello *staphylococcus aureus* e del bacillo suddescritto.

Méry e Boulloche riferiscono infine di avere isolato dalla saliva dei morbillosi lo *streptococcus* ed il *pneumococcus*.

*
* *

Da quanto finora abbiamo esposto è ovvio il rilevare che esiste una notevole discrepanza di giudizi intorno alla identificazione dell'agente specifico del morbillo, non solo, ma anche una notevole varietà di criterii riguardo al mezzo per cui il *virus* si propaga.

Fino ad oggi, benchè molte siano state le indagini e le osservazioni cliniche e sperimentali fatte in proposito, pure non si è riusciti a precisare se il muco nasale o la saliva, se il secreto bronchiale o congiuntivale, ecc., costituiscano l'esclusivo veicolo di propagazione del germe specifico del morbillo: ed intanto quasi tutti gli autori trascurarono di esperimentare i prodotti di desquamazione dei morbillosi, giudicandoli innocui. Noi invece abbiamo fissato la nostra attenzione su questi ultimi, opinando che se le squame dei morbillosi potevano non essere la residenza abituale del microrganismo specifico del morbillo, pure potevano contenere dei batteri che meriterebbero di essere studiati e conosciuti: se pure non si vuole ammettere la presenza del microrganismo specifico negli elementi dell'eruzione morbillosa.

In merito appunto a questa nostra considerazione abbiamo voluto fare delle ricerche sperimentali intorno ai microrganismi che si trovano nelle squame ed al grado di virulenza dei medesimi.

Il nostro studio si basa sulle squame raccolte di 11 morbillosi, 2 dei quali degenti in Clinica e 9 appartenenti alla clientela privata.

Il primo ammalato da noi tenuto in esame, chiamato Carta Francesco, era stato ricoverato in questa Clinica il 27 marzo dell'anno in corso e congedato il 9 aprile. Era un individuo di 19 anni che si ricevette in Clinica in pieno periodo di eruzione ed in uno stato gravissimo, e che era affetto inoltre da un processo osteitico cronico alla tibia sinistra. L'ammalato fu prontamente isolato in una delle camere adibite esclusivamente per il ricovero di ammalati colpiti da malattie infettive e contagiose.

Con le dovute cautele antisettiche si procedette all'estrazione, dalla vena mediana basilica del braccio sinistro, di 1 $cm^3$ di sangue che venne distribuito in 4 tubetti contenenti materiale nutritivo, e cioè agar, siero ascitico, brodo e gelatina. I primi tre furono posti nel termostato a 37° ed il quarto abbandonato alla temperatura ambiente oscillante da 14° a 18°.

Inoltre dalla vena mediana basilica del braccio destro fu pure estratto 1 $cm^3$ di sangue e prontamente inoculato nel peritoneo di una cavia.

Dopo un lungo periodo di tempo abbiamo constatato che i materiali di coltura rimasero sterili e non ebbimo ad osservare alcun mutamento nelle condizioni generali dell'animale in esperimento.

Con un ago lanceolato e sterilizzato si incise pure un elemento eruttivo di nuova formazione, lo si dissociò e trasportò in altri 4 tubetti contenenti rispettivamente agar, siero ascitico, brodo e gelatina; e neppure in questi si verificò in seguito alcun sviluppo batterico.

Il terzo giorno di degenza dell'ammalato, in cui ebbe inizio il periodo desquamativo, con una spatolina di metallo, previamente sterilizzata al calor secco, si raccolsero dal viso, e specialmente dalla fronte e dalle pieghe naso labiali, diverse squame, che venivano racchiuse in una capsulina Petri sterilizzata.

Quindi con l'ago di platino sterilizzato ed inumidito alla punta con acqua distillata, pure sterilizzata, si pescavano le squame e si trasportavano nei diversi materiali di coltura, ponendole in termostato a 37°, eccettuato quello in gelatina che si lasciava nella temperatura ambiente.

Non appena si otteneva sufficiente sviluppo di colonie in detti terreni, si eseguivano i trasporti col metodo Koch in lastre di gelatina; da queste poi si faceva la pesca delle colonie trasportandole in tubi con agar e ponendole nel termostato a 37°. In seguito diremo i risultati ottenuti.

Il secondo ammalato ricoverato in Clinica il 12 aprile e congedato il 28, fu certo Fenu Gerolamo, di anni 42, addetto al servizio di infermeria e di custodia dell'ammalato precedente. Anche in Fenu la malattia si sviluppò in modo tipico e grave, tanto che abbiamo potuto ripetere le prove sperimentali eseguite sul Carta, ed osservare che i trasporti del sangue nei diversi materiali di coltura diedero risultato negativo, come pure rimase infruttuosa la prova d'inoculazione del sangue morbilloso nel coniglio e nella cavia. Parimenti negativi furono i diversi trasporti eseguiti col materiale ottenuto dalla dissociazione delle papule. Appena comparso il periodo desquamativo, ripetendo lo stesso processo seguito sul Carta, abbiamo raccolto alcune squame e trasportate nei soliti terreni di coltura.

Crediamo opportuno ancora di fare rilevare che dall'esame microscopico del sangue, a fresco e colorato, ripetutamente eseguito, dei due morbillosi degenti in Clinica, non ci fu dato riscontrare alcuna forma batterica.

I nove ammalati appartenenti alla clientela privata non si poterono studiare in modo completo come i due ammalati suindicati, per ragioni d'indole professionale; epperò ci limitammo esclusivamente alla raccolta delle squame appena compariva il periodo desquamativo. Il processo seguito per la raccolta delle squame fu identico a quello precedentemente descritto ed i trasporti furono fatti nei soliti materiali nutritivi.

Gli ammalati appartenenti alla clientela privata erano i seguenti:

Michelina Car. di anni 12 (6-IV-1899); Dina Vod. di anni 6 (20-IV-1899); Gigi Vod. di anni 4 (20-IV-1899); Davide Mar. di anni 5 (24-IV-1899); Giusep-

pina Car. di anni 21 ( 24-IV-1899); Mario Amb. di anni 6 (28-V-1899); Maria Var. di anni 7 (8-V-1899): Attilio Pel. di anni 5 (29-V-1899); Maria Pom. di anni 4 (31-V-1899).

Dallo studio colturale delle squame di Carta F. si isolarono i seguenti microrganismi:

Staphylococcus pyogenes aureus - Staphylococcus pyogenes albus - Bacterium pyocianeum - Sarcina lutea - Blastomicete rosso;

da quelle di Fenu G.:

Staphylococcus pyogenes aureus - Staphylococcus pyogenes albus - Leptothrix epidermidis (Bizzozero) - Micrococcus aurantiacus - Sarcina Flava;

da quelle di Michelina Car.:

Staphylococcus pyogenes albus - Micrococcus caudicans - Proteus vulgaris - Sarcina lutea;

da quelle di Dina Vod.:

Staphylococcus pyogenes aureus - Sarcina lutea - Micrococcus tetragenus - Micrococcus caudicans;

da quelle di Gigi Vod.:

Staphylococcus pyogenes aureus - Staphylococcus pyogenes albus - Micrococcus roseus (?) - Micrococcus tetragenus - Leptothrix epidermidis (Bizzozero) - Streptococcus brevis - Blastomicete bianco - Diplococcus lanceolatus - Micrococcus caudicans;

da quelle di Davide Mar.:

Staphylococcus pyogenes aureus - Staphvlococcus pyogenes albus - Micrococcus tetragenus - Micrococcus caudicans - Streptococcus brevis - Blastomicete rosso;

da quelle di Giuseppina Car.:

Staphylococcus pyogenes aureus - Bacterium coli - Streptococcus brevis - Leptothrix epidermidis (Bizzozero) - Saccharomyces ovalis;

da quelle di Mario Amb.:

Staphylococcus pyogenes albus - Diplococcus lanceolatus - Micrococcus tetragenus - Bacillus subtilis;

da quelle di Maria Var.:

Staphylococcus pyogenes aureus - Staphylococcus pyogenes albus - Micrococcus caudicans - Micrococcus roseus (?) - Proteus vulgaris - Leptothrix epidermis (Bizzozero) - Blastomicete bianco;

da quelle di Attilio Pel.:

Staphylococcus pyogenes albus - Micrococcus caudicans - Leptothrix epidermidis (Bizzozero) - Blastomicete bianco;

da quelle di Maria Pom.:

Staphyl ococcus pyogenes albus - Staphilococcus cereus flavus - Micrococcus tetragenus - Diplococcus lanceolatus - Leptothrix epidermidis (Bizzozero) - Blastomicete bianco.

Da quanto abbiamo esposto si rileva che i microrganismi da noi isolati dalle squame dei morbillosi furono i seguenti:

| | |
|---|---|
| Staphylococcus pyogenes albus . . . | 9 volte |
| Staphylococcus pyogenes aureus . . . | 7 » |
| Micrococcus caudicans. . . . . . . | 6 » |
| Leptothrix epidermidis . . . . . . | 6 » |
| Micrococcus tetragenus . . . . . . | 5 » |
| Streptococcus brevis . . . . . . . | 3 » |
| Diplococcus lanceolatus . . . . . . | 3 » |
| Blastomicete rosso . . . . . . . . | 3 » |
| Blastomicete bianco . . . . . . . | 3 » |
| Sarcina lutea . . . . . . . . . . | 3 » |
| Proteus volgaris . . . . . . . . . | 2 » |
| Micrococcus roseus? . . . . . . . | 2 » |
| Staphylococcus cereus flavus . . . . | 1 volta |
| Bacterium pyocianeum . . . . . . | 1 » |
| Micrococcus aurantiacus . . . . . . | 1 » |
| Sarcina flava . . . . . . . . . . | 1 » |
| Bacterium coli. . . . . . . . . . | 1 » |
| Bacillus subtilis . . . . . . . . . | 1 » |
| Saccaromyces ovalis . . . . . . . | 1 » |

Di tutti questi microrganismi, quelli che sopratutto attirarono la nostra attenzione furono i batteri appartenenti al gruppo degli stafilococchi, perchè si trovarono quasi costantemente in tutte le squame da noi studiate e perchè presentarono un carattere di notevole virulenza nelle prove d'inoculazione negli animali. Delle altre forme batteriche da noi isolate, il *diplococcus lanceolatus* si mostrò pure assai virulento, come pure il *bacterium pyocianeum*, che a differenza di quanto è stato finora riferito si mostrò assai virulento nelle diverse prove d'inoculazione nel coniglio, nella cavia e nel sorcio. Ma oltre ai batteri summenzionati, dalle squame di sette morbillosi, e cioè da quelle di Fenu G., Michelina Car., Dina Vod., Davide Mar., Mario Amb., Maria Var. e Attilio Pel., abbiamo isolato un microrganismo che per certi suoi caratteri poteva essere confuso, ad un esame superficiale, collo *staphylococcus pyogenes aureus* e collo *staphylococcus cereus aureus*. Ma se i caratteri da esso presentati potevano da una parte trarre in errore l'osservatore, ne esistevano però ben altri, sia colturali che d'inoculazione negli animali, i quali tutti lo contraddistinguevano chiaramente, permettendo di stabilire una specie, per quanto ci consta, non ancora identificata da altri. E basandoci sull'aspetto microscopico da esso presentato e sulla sua azione patogena nel cane, abbiamo creduto di doverlo contradistinguere col nome di *Staphylococcus pyogenes haemorrhagicus*, i di cui caratteri sono i seguenti

*Aspetto microscopico.* — In goccia pendente si presenta di solito in forma di cocchi, di eguale grandezza, riuniti a cifra 8; di raro disposti in catena di 4-6

individui. Si colora facilmente con i comuni metodi di colorazione, e nei preparati a secco si riscontra aggruppato in forma di stafilococchi, benchè si disponga più regolarmente. Resiste al Gram.

A 0° si sviluppa lentamente e resiste alla temperatura di 70°.

*Piastre di gelatina.* — Dopo 5-6 giorni si osservano, con un ingrandimento di pochi diametri, piccole colonie, rotonde, a contorni netti, di colore bianco sporco, contornate da un leggiero alone di fluidificazione.

*Infissione in gelatina.* — Temp. 18°-20°. Dopo 24 ore lungo l'infissione dell'ago si presenta un distinto filo bianco, sottile, e nella superficie libera della gelatina si notano al punto d'entrata dell'ago piccole zolle esili, bianco opache.

Dopo due giorni la gelatina fonde, ed il tratto fondente presenta una forma cilindrica irregolare, svasata ad imbuto nel suo estremo superiore mentre nel suo estremo inferiore presenta uno scarso deposito bianco gialliccio polverulento.

Tutta la zona occupata dalla coltura è opalina e presenta un aspetto filamentoso, ed i fili per la loro disposizione intricata ricordano l'aspetto di un fiocco di bambagia.

Sulla superficie della gelatina si osserva una patina sottile, bianchiccia, di forma irregolare.

Dopo 8-10 giorni quasi tutta la gelatina è fusa, opalina, e presenta l'aspetto filamentoso suddescritto: verso il fondo poi della gelatina si ha un deposito bianco sporco granuloso.

Bisogna però notare che sulla rapidità di liquefazione hanno influenza non solo gli abbassamenti di temperatura, ma anche il fatto che il microrganismo pare perda piuttosto rapidamente il suo potere peptonizzante. L'esame microscopico della coltura in gelatina ci offre il modo di vedere molte catene, a differenza degli altri mezzi di coltura; solo esse ad un ingrandimento forte non risultano costituite come quelle dello streptococco ∞ ∞ ∞ ∞ ma mostrano essere date da aggruppamenti irregolari $_{oo}{}^{o}{}_{oo}{}^{o}$.

*Gelatina Pyorkowsky.* — Dopo 10 giorni, lungo l'innesto, ad un primitivo tenue sviluppo si sostituiscono numerose colonie, piccole, rotondeggianti, che vanno man mano decrescendo per grandezza dallo estremo superiore a quello inferiore dell'infissione. Alla superficie, proprio nel punto di penetrazione dell'ago, ove lo sviluppo è in forma di patina bianco-gialliccia, esiste qualche cristallino rifrangente la luce. In una coltura di 30-60 giorni, le colonie, aumentate per numero e per grandezza, vengono a sovrapporsi in modo da formare un tratto unico, interrotto da numerosi cristallini acuminati e rifrangenti, il di cui asse è perpendicolare a quello dell'infissione. — Temp. 10°-18°.

*Piastra d'agar.* — Ad occhio nudo, dopo 2-3 giorni, in termostato a 37°, le colonie superficiali sono piccole, di 1-2 mm. di diametro, di colore bianco sporco, con superficie convessa, opaca, lucente, ed a margini netti, regolari: le profonde hanno un colore alquanto più oscuro delle superficiali, più piccole, rotonde od a forma di cote.

Osservate a leggiero ingrandimento appariscono granulose, gialliccie e più oscure al centro.

*Strisciamento in agar.* — Alla temperatura di 37°, dopo 5-7 ore, lungo lo strisciamento dell'ago si osserva ad occhio nudo un filo sottilissimo bianco opaco: dopo 12 ore questo aspetto è ancora più evidente: dopo 24 ore si ha discreto sviluppo di patina sottile di colore bianco latte, con superficie liscia, lucente, leggermente sopraelevata dalla superficie dell'agar opaca, a contorni regolari, rotondeggianti, di consistenza cremosa.

Dopo due giorni lo sviluppo è più abbondante e conserva gli stessi caratteri descritti precedentemente; solo lungo l'asse longitudinale si osserva una striscia di pochi millimetri di larghezza di colore bianco-gialliccio: questo colore va smorzandosi e confondendosi lateralmente col colore bianco latte della coltura.

Dopo 3-4 giorni la coltura assume un colore paglierino uniformemente distribuito.

Verso il 5° giorno la coltura presenta un colore distintamente paglierino, ma in corrispondenza della parte inferiore, più larga, più arrotondata, si ha una colorazione bianchiccia che verso il centro si confonde con la colorazione gialla della coltura.

Al 7° giorno la patina si presenta con superficie liscia, lucente, piana, leggermente sopraelevata dalla superficie dell'agar, a contorni regolari, rotondeggianti, più sviluppata in larghezza nella porzione inferiore, tanto che questa presenta una forma quasi rotonda, della grandezza circa di un centesimo.

Il colore della patina è paglierino uniforme, ma dal terzo inferiore in giù, verso i bordi, si ha una colorazione più intensa giallo-rosea, più distinta e più sviluppata nel margine inferiore rotondeggiante, confinante con la superficie dell'agar.

Verso il 10° giorno tutta la coltura ha acquistato un colore bianco-sporco, eccetto che nella porzione inferiore che presenta un distinto alone giallo-oro, che finisce con una sfumatura bianchiccia verso i bordi.

Verso il 15° giorno la coltura tende sempre ad acquistare un colore uniforme bianco-sporco, e l'alone gialliccio-dorato che si presentava nella parte inferiore va pure esso impallidendo.

Verso il 20° giorno tutta la coltura presentasi di un colore uniforme bianchiccio. La patina si conserva ancora liscia, lucente, leggermente sopraelevata ed interrotta da piccole fenditure ai bordi, leggermente rialzati.

L'acqua di condensazione si conserva sempre limpida se si ha cura di non portare questa acqua in contatto della coltura, diversamente, pure non intorbidandosi l'acqua di condensazione, si ha la formazione di un deposito granuloso bianco-gialliccio.

A temperatura ambiente lo strisciamento in agar si sviluppa molto più lentamente.

*Infissione in agar.* — Si presenta dopo pochi giorni come una striscia non uniforme, ma a nodetti, mentre sulla superficie libera si forma una patina che va allargandosi e presentando i caratteri suddescritti, ma meno tipici.

*Strisciamento in siero solidificato* (essudato pleurale) — Sviluppo lento. Dopo tre giorni si ha sviluppo di patina sottile lungo lo strisciamento, appena rilevata dalla superficie, con margini frastagliati: essa patina si sviluppa però più intensamente nel suo estremo inferiore, il quale è più rilevato, convesso, a forma di clava e di colore gialliccio. Questa patina è contornata da un alone esilissimo su cui si notano dei sollevamenti in forma di linee dirette in senso trasversale. Anche invecchiando lo sviluppo della coltura aumenta di poco; solo si ha una modificazione di colore nel suo estremo inferiore che diventa giallo-aranciato.

*Coltura in brodo.* — Dopo 6 ore il brodo è completamente intorbidato: un sedimento bianco-gialliccio polverulento giace al fondo: se si scuote il liquido, il sedimento si solleva in nubecole che facilmente si sciolgono. Già al 2° giorno si può osservare sulle pareti del tubo a livello del liquido un anello di vegetazione. Col progredire in età la coltura va sempre più intorbidandosi, ed il sedimento va via via aumentando: ma il mezzo nutritivo non diviene viscoso, come per esempio si osserva per lo *staphylococcus cereus* Passet.

*Coltura in latte.* — Coagulazione molto ritardata. Dopo 3-6 giorni lo coagula completamente; la caseina coagulata si ridiscioglie più lentamente di quello che avvenga per azione dello *staphylococcus pyogenes aureus.*

*Coltura in patata.* — Sviluppo di patina con superficie lucida, lucente, umida, ondulata, a contorni irregolari, rotondeggianti: di colore bianco-sporco nei primi giorni, e che va mano a mano acquistando una tinta gialliccia. Consistenza cremosa. La vegetazione sulle patate glicero-saccarosate è molto somigliante a quella del bacillo del tifo nella patata semplice. Il microrganismo coltivato su tale mezzo nutritivo si presenta in forma di gonococco, ∞ ∞; spesso mostra costituire delle corte catene che devono ritenersi prodotte dal caso: infatti i cocci che le costituiscono sono aggruppati in modo irregolarissimo, non solo, ma anche in via opposta al modo di proliferazione; cioè invece di essere disposti in questo senso: ∞∞, sono disposti in senso contrario: 8 8.

La vegetazione tipica del microrganismo da noi isolato la si ha però nel brodo + 4 % di glicerina e 2 % di saccarosio. Questa vegetazione è davvero caratteristica, perchè, pure essendo la medesima del vero *streptococcus pyogenes*, è però due o tre volte più abbondante. Al secondo giorno il brodo ha l'aspetto di latte, più tardi poco a poco la vegetazione ricchissima cade al fondo ed occupa quasi la metà della colonna del liquido.

Non si sono potute riscontrare delle vere catene in questa coltura nel secondo e terzo giorno. La vegetazione in questo mezzo nutritivo è pur quella che lo fa definitivamente distinguere dallo *staphylococcus pyogenes aureus* e dallo *staphylococcus cereus aureus*. Infatti coltivandoli allo stesso tempo sul detto brodo con glicerina e saccarosio, si potrà constatare che quelli crescono pure in questo mezzo ma in modo quasi identico a quello con cui si sviluppano nel brodo semplice.

Questo microrganismo vegeta anche bene sulla barbabietola.

*Risultati delle esperienze riguardo all'azione patogena.* — Le nostre esperienze furono praticate in ispecie sul cane, che mostrò una speciale recettività per il microrganismo in parola. Oltre al cane ci servimmo pure del coniglio, della cavia e del maiale. Numerosi furono i cani sottoposti all' esperimento. Essi vennero inoculati, con coltura in brodo, per via endovenosa, sottocutanea, peritoneale, nel sacco congiuntivale, e direttamente nel tenue previa laparotomia.

Descriviamo le lesioni anatomo-patologiche in ordine alla gravità e frequenza.

*Iniezioni nella giugulare di un cm. di coltura in brodo di 24 ore.* — Il cane muore nelle 48-60 ore quando la coltura che ha servito per il trasporto in brodo sia nel suo massimo sviluppo (8°-10° giorno): può invece resistere più a lungo, 8-10 giorni, quando il materiale di coltura adoperato sia recente (2-3 giorni). La temperatura del cane, dopo l'iniezione, s'innalza e si mantiene tra 40°-41°, solo discende nel periodo preagonico.

Il cane rifiuta il cibo e giace accovacciato, inerte. Ha diarrea, talora sanguinolenta: verificasi pure qualche volta l'enterorragia. Spesso si osserva un distinto catarro congiuntivale. Si regge inoltre malamente in piedi.

*Reni.* — Nella sostanza corticale congesta si riscontrano sparsi qua e là degli infarti embolici di diversa grandezza, cuneiformi, torbidi, bianco-giallicci, circondati sempre da un alone emorragico.

La sostanza midollare d'aspetto torbido mostra piccoli focolai purulenti giallastri circondati da estesi infarti emorragici.

Le alterazioni istologiche, prescindendo dai focolai suppurativi, sono in generale quelle della nefrite parenchimatosa acuta: secreto albuminoso nelle capsule dei glomeruli, rigonfiamento torbido, degenerazione adiposa, necrosi dell'epitelio dei canalicoli. Le alterazioni sì macroscopiche che microscopiche suddescritte si riscontrano solo nei reni di cani morti nello spazio di 48-60 ore dalla inoculazione. Esse si presentano in gran parte modificate in quelli morti 8-12 giorni, e gl'infarti si presentano in via di regressione. Può anche per suppurazione progressiva suppurare gran parte del rene formandosi una sacca ripiena di pus.

*Milza.* — È aumentata nei suoi diametri; la polpa è intensamente colorata in rosso, ed il suo tessuto è molle e si lascia facilmente abradere col coltello dalla superficie di taglio. I corpuscoli del Malpighi non sono molto evidenti. I capillari e le vene sono fortemente dilatati da numerosi corpuscoli rossi.

*Intestino.* — Tutto il tubo intestinale si trova riempito di una massa untuosa costituita da muco e da sangue, di colorito brunastro fino a nero. Le porzioni che sempre si presentano più alterate sono il duodeno, l'ileo ed il crasso. La mucosa è iperemica e tumefatta ed il suo tessuto infiltrato da un rilevante numero di cellule rotonde e di sangue specie nella sommità delle pliche della mucosa.

*Cuore.* — Tanto il miocardio che il pericardio, come pure l'endocardio, sono sedi frequenti di lesioni.

Nel miocardio si notano ora dei piccoli focolai torbidi, giallo-grigi, in cui le fibre cardiache sono degenerate o mortificate, ora dei piccoli focolai purulenti bianco-giallastri. Tali focolai si localizzano con una certa predilezione all'apice del cuore e dei muscoli papillari. Riscontransi disseminate delle zone unicamente in degenerazione adiposa.

La pericardite siero-fibrinosa è la lesione più frequente del pericardio. Il liquido, in quantità rilevante, è torbido e trovansi in esso sospesi numerosissimi fiocchi di fibrina. Questi aderiscono anche ai foglietti viscerali del pericardio, dando così una tipica forma di *cor villosum.*

*Polmoni.* — Rare volte ci fu dato rilevare in essi delle alterazioni; queste consistono in infarti embolici emorragici ora poco estesi, ora diffusi ad un intiero lobo. I capillari interalveolari sono dilatati e ripieni di sangue; gli alveoli contengono, insieme alle cellule endoteliali staccate, numerosi corpuscoli rossi.

*Congiuntiva.* — La congiuntiva è arrossata, tumida, ricoperta da fiocchi di catarro. Si ha abbondante secrezione di liquido in cui nuotano numerosi fiocchetti di muco.

*Sangue.* — Determina notevole leucocitosi; prova ne sia il fatto, che in cani in cui normalmente leucociti e corpuscoli rossi stavano tra loro come 1:700 od 1:800, dopo l'inoculazione (6-12 ore) il rapporto veniva alterato e rappresentato da 1:200 o da 1:250. Nel coniglio poi in cui il rapporto normale era di 1:1000 dopo l'inoculazione era di 1:150 o di 1:200.

Le colture di sangue del cuore e del succo splenico ci hanno dato sempre in coltura pura il microrganismo inoculato.

Parti di rene, milza, polmoni, intestino, vennero fissate in alcool assoluto, in liquido di Müller, in sublimato, e previa i soliti trattamenti incluse in paraffina e sezionate. I tagli di rene, di milza furono colorati col metodo di Gram e ci offrirono così modo di stabilire la disposizione del microrganismo in parola in detti tessuti.

Esso si trova negl'infarti e nei focolai purulenti del rene sempre riunito a due a due per il diametro più largo, e ciascuna coppia o trovasi isolata od in unione ad altre per formare una specie di cumulo, pure conservando ciascuna la propria individualità.

Nella milza si trova sparso nella polpa in numero piuttosto scarso; presentasi sempre più in forma di diplococco, a grande distanza l'una coppia dall'altra.

Nel sangue, tanto del cane che del coniglio, si riscontra riunito a due per il suo diametro più corto.

Nei polmoni e negli intestini non ci fu dato riscontrarlo.

*Inoculazione sottocutanea.* — Determina un esteso ascesso che si apre spontaneamente al quinto giorno. Non si riscontra alcuna alterazione negli organi interni.

*Inoculazione nel sacco congiuntivale.* — La congiuntiva presenta un edema infiammatorio; i bordi palpebrali sono allontanati dal bulbo; la rima palpebrale

ristretta; si hanno scarsi fiocchi di catarro; la cornea rimane integra. Tali fenomeni scompaiono dopo 4-5 giorni.

*Inoculazione nel tenue.* — Si determina dopo qualche giorno un'enterite acuta; nelle feci si riscontrano dei fiocchi di muco sanguinolenti che all'esame microscopico, colorati col metodo di Gram, mostrano contenere in abbondanza il microrganismo inoculato.

*Inoculazione nel cavo peritoneale.* — Non siamo giunti ad alcun risultato anche inoculando 10-15 cmc. di coltura pura in brodo del microrganismo.

I risultati d'inoculazione nel coniglio per la via endovenosa sono meno tipici di quelli che si ottengono nei cani; si ha la morte del coniglio in 2-3 giorni, senza che negli organi suaccennati si possano riscontrare alterazioni per gravità simili a quelle avute nei cani; se si eccettuano alcuni infarti renali che interessano per spessore tutta la midollare, palesandosi pure alla superficie della corticale, come una chiazza bianco-gialliccia, torbida, non circondata da alone emorragico. Le colture fatte dal sangue del cuore e dal succo splenico riproducono il microrganismo inoculato, microrganismo che si riscontra nelle sezioni di milza e di rene.

Con l'inoculazione sottocutanea del microrganismo in parola nel coniglio si determina una zona d'infiltrazione non molto estesa, infiltrazione che spesso si propaga anche al peritoneo parietale; si possono riscontrare anche degli infarti nel rene. Il coniglio muore dopo 8-10 giorni. Le inoculazioni nel cavo peritoneale non diedero alcun risultato.

Le prove d'inoculazione nelle cavie ci portarono anch'esse a poche conclusioni e queste sono: che solo la cavia inoculata per via sottocutanea nuore mostrando un'estesa infiltrazione nel punto d'inoculazione.

In seguito ad indagini fatte non ci risulta che il microrganismo da noi isolato sia stato da altri descritto; anzi nel dicembre scorso ne abbiamo inviato una coltura in agar al laboratorio batteriologico di Praga, ed il Kral, direttore di quel laboratorio, che gentilmente ha voluto ripetere le nostre esperienze ci informò che non possiede nel suo museo un microrganismo simile a quello da noi speditogli, microrganismo che anche lui ritiene affine allo *staphylococcus pyogenes aureus* e allo *staphylococcus cereus aureus*, ma costituente una forma *sui generis*.

Le alterazioni riscontrate negli organi degli animali su cui sperimentammo, specie nel cane, ricordano senza dubbio quelle delle infezioni piemiche più comuni: però tra esse sono alcune, quali l'enterite acuta ed il catarro congiuntivale, che per la frequenza con cui ci fu dato rilevarle, possono benissimo far differenziare il quadro nosologico determinato dall'inoculazione del microrganismo da noi isolato da quello delle comuni forme piemiche. Tuttavia se ci è dato fare rilevare queste alterazioni non ci è dato però avanzare alcun giudizio sul rapporto di questo microrganismo col morbillo e più che tutto col *virus* morbilloso: ciò, perchè stando alle esperienze fatte, gli animali su cui noi sperimentammo si mostrano sempre refrattari al morbillo.

Ed al riguardo diremmo che esistono tra gli sperimentatori delle discrepanze per ciò che si riferisce alla ricettività di alcuni animali per il morbillo. Infatti mentre il Behla fa noto d'aver ottenuto l'infezione morbillosa in porcellini da latte strofinando (*badigeonnant*) la mucosa della bocca e del naso di essi con del muco nasale di fanciulli morbillosi in piena eruzione, l'Josias invece nega tali risultati e nel marzo del 1898 comunicò, che servendosi dello stesso metodo d'inoculazione del Behla ed esperimentando sulle scimmie, potè venire alle seguenti conclusioni:

1° che le scimmie possono contrarre il morbillo;

2° che certe scimmie come i *macaques* sembrano refrattari a questa malattia infettiva;

3° che i *sajou* sembrano più atti che gli altri a contrarre il morbillo;

4° che certe varietà di *sajou* come i cappuccini costituiscono un terreno più favorevole allo sviluppo del morbillo.

Queste esperienze dell' Josias certamente dovevano invogliare anche noi a dette prove d'inoculazione nelle scimmie del microrganismo isolato; ma le numerose difficoltà a cui andammo incontro per la ricerca di esse, ci fecero deporre ogni idea di esperimento, venendoci così a mancare un dato che forse avrebbe caratterizzato definitivamente la natura del microrganismo isolato dalle squame dei morbillosi.

*
* *

Ignoto l'agente specifico del morbillo, ne viene di conseguenza che le misure profilattiche anzichè fondate su basi scientifiche sperimentali si basano esclusivamente sulle osservazioni epidemiologiche. E mentre si ritiene che il contagio del morbillo possa avvenire in tutti i suoi periodi, si dà maggiore importanza alla possibilità del contagio nel periodo dei prodromi ed in quello dell'eruzione, trascurando affatto il pericolo di contagio nel periodo desquamativo. Anzi aggiungeremo che i più ritengono i morbillosi convalescenti come non suscettibili di propagare la malattia, ritenendo il contagio morbilloso poco resistente; benchè vi siano quelli d'opinione affatto contraria, quali sono il Vollin (1892), il Kelsch, il Lemoine ed il Vincent, nel 1898, i quali tutti osservarono dei casi dati da contagio nel periodo di convalescenza dei morbillosi, malgrado che il Sevestre a questo proposito dica che il contagio del morbillo nel periodo della convalescenza costituisce una tal rarità che permette di emettere dei dubbi sulla sua realtà.

E venendo a parlare delle complicanze del morbillo (stomatite, laringite, bronchite capillare, bronco-polmonite, congiuntivite, difterite, tubercolosi, erisipela, gangrena, fatti gastro-intestinali che assumono quasi una forma colerica, ecc.), può dirsi con probabilità ch'esse siano dovute non ad un fatto inerente al morbillo stesso, ma a localizzazioni secondarie provocate da agenti specifici, quali lo streptococco, il pneumococco, lo stafilococco, il colibacillo, il bacillo di Pfeiffer, quello di Koch, quello di Loeffler, ecc., microrganismi tutti

che trovano facile terreno di sviluppo sulle mucose precedentemente alterate a causa del processo infiammatorio in esse sviluppato durante l'infezione morbillosa.

Le teorie sulla patogenesi della bronco-polmonite, che sviluppasi di frequente durante il decorso dell' infezione morbillosa, sono varie: secondo il GRANCHER essa costituisce una malattia a sè, da mettersi in relazione non solo con la presenza frequente del pneumococco di FRAENKEL nella cavità buco-faringea, ma anche con condizioni dell'organismo propizie all' evoluzione di detto germe infettivo. Questa teoria dell'auto-infezione era già stata sostenuta dal NETTER e confermata in seguito a ricerche sperimentali dal MERY e da BOULLOCHE e da numerosi altri autori, i quali tutti nella saliva e nel secreto nasale dei morbillosi hanno potuto isolare gli streptococchi, i pneumococchi ed i bacilli capsulati. Anche BARBIER dalla bocca e dalla cavità faringo-nasale isolò lo streptococco, lo stafilococco bianco, il pneumococco, ed il bacillo speciale da lui isolato dalla congiuntiva e già da noi menzionato; il NEUMANN ed il MOSNY isolarono lo streptococco ed il pneumococco; il LUESNER isolò il pneumococco; il MOREL lo streptococco.

CORNIL e BABÉS ritengono molto naturale il supporre che la polmonite complicante il morbillo sia l'espressione locale del morbillo di già generalizzato. Il BARD non crede invece che la bronco-polmonite che spesso segue il morbillo sia causata dallo stesso virus morbilloso, ma ritiene che questo non determini che una maggiore recettività per le infiammazioni bronco-polmonali. Anche il PLICQUE recentemente riferì che salvo alcuni casi di congestione polmonale determinata dal morbillo nel periodo d'invasione, la bronco-polmonite dipende sempre da una infezione secondaria causata da un contagio intrinseco (mezzi ospitalieri infettati, ecc.) o da un focolaio talvolta insignificante esistente sul malato stesso (escoriazione cutanea, nasale od orale, eczema, ecc.).

È evidente che le condizioni igieniche poco buone dell'ambiente in cui trovasi l'ammalato, l'età, lo stato di deperimento organico dato da malattie pregresse costituiscono tanti fattori che favoriscono l'attecchimento degli agenti delle complicanze; anche la collettività di ammalati morbillosi in ambienti malsani in cui fa difetto la pulizia ed il conveniente rinnovarsi dell'aria agisce nello stesso senso. A conferma di quanto si è detto ci piace riportare che nell'Austria nel 1885 il morbillo fece 52 vittime per 100,000 abitanti, mentre nella Gorizia e nella Bucovina, le di cui condizioni igieniche erano poco buone, la mortalità per il morbillo era sestuplicata.

Anche in Francia la Brettagna è quella che dà un maggior contingente di morti per il morbillo. Il SEVESTRE poi riferisce che la mortalità per il morbillo negli ospedali raggiunge il 40-57 % quando i morbillosi sono ricoverati in ambienti igienicamente difettosi, mentre essa in caso contrario è del 10 %.

Accenneremo ora in breve alle regole profilattiche suggerite.

Il RICHARD prendendo in considerazione tutte le cause già da noi accennate, debilitanti e favorevoli all'attechimento tanto dell'agente specifico del morbillo che di quelli delle complicanze, in una sua comunicazione del 1889 fatta alla Società medica di Parigi manifesta l'opinione che l'isolamento dei morbillosi quale si pratica

usualmente, è inutile per gli individui sani perchè non li garantisce da ogni possibile contagio, come pure è inutile agli individui ammalati cui non impedisce di morire. Egli perciò suggerisce di sostituire al collettivo, l'isolamento individuale cellulare.

Anche il Bard, vista la frequenza della bronco-polmonite in seguito al morbillo, ritiene necessario rinunciare all'isolamento collettivo dei morbillosi per non mettere questi ultimi in contatto diretto dei pulmonitici.

Lihou, che ha trattato largamente la profilassi del morbillo negli ospedali, giudica che l'isolamento dei morbillosi deve esser fatto in tutti i periodi della malattia, anzi dice che: « non essendo il morbillo contagioso nel periodo di desquamazione, gli ammalati dovranno soggiornare il meno possibile negli ospedali ed essere restituiti ai loro parenti appena l'eruzione, la febbre e la bronchite siano scomparse. »

Quasi tutti poi sono d'accordo nel consigliare nel periodo di stato della malattia una rigorosa antisepsi della pelle, delle vie respiratorie superiori e del tubo digestivo.

Da quanto abbiamo già esposto risulta che non si conosce l'agente specifico del morbillo, e che non si è stabilito precisamente quale dei periodi della infezione morbillosa sia il più temibile per il contagio e se tutti lo possono dare.

I moltissimi casi di contagio avvenuti nel periodo dei prodromi ed in quello dell'eruzione non possono farci ritenere questi come gli stadi contro cui occorra meglio premunirsi, perchè noi sappiamo che nel periodo desquamativo, benchè pochi, pure si sono registrati casi di contagio.

È perciò davvero sorprendente che certuni possano ritenere il morbilloso convalescente non pericoloso nè per sè nè per gli altri.

Noi studiando i microrganismi contenuti nelle squame e provando d'alcuni il potere patogeno fummo davvero colpiti dalla straordinaria virulenza spiegata negli animali da esperimento, virulenza che non ci fu dato constatare negli stessi microrganismi isolati dai mezzi soliti in cui essi vivono. Tale aumento di virulenza noi crediamo dover mettere in rapporto colle condizioni favorevoli di sviluppo date dallo stato infiammatorio in cui si trovano la pelle e le mucose nel decorso del morbillo.

Le pazienti nostre prove intanto ci portarono al convincimento, che i microrganismi che si trovano nelle squame morbillose, e specialmente lo *Staphylococcus pyogenes aureus*, lo *Staphylococcus pyogenes albus*, il *Bacillus pyocyaneus*, il *Diplococcus pneumoniae* ed il nostro *Staphylococcus pyogenes haemorrhagicus* sono una continua minaccia di gravi complicazioni nel decorso del morbillo. Riguardo poi all'importanza patogena del microrganismo da noi isolato, crediamo non necessario spendere alcuna parola, avendosi fatto ciascuno dalla lettura di ciò che precede un criterio sufficiente. Ed a tal proposito diremo che noi non abbiamo certo la pretesa di avere isolato il batterio specifico del morbillo, perchè ci mancano i dati di fatto, ma solo che abbiamo isolato un microrganismo virulentissimo, il quale negli animali da esperimento (cane) ha determinato delle alterazioni tali, quali quella della mucosa intestinale e della congiuntiva, che

anche non volendo possono indurle a riavvicinarle a quelle che di solito si riscontrano negli affetti da morbillo. E se queste alterazioni non si ebbero bene spiccate e non furono interessate parti, quali la pelle, normalmente lese dal morbillo, lo si deve al fatto che gli animali su cui abbiamo sperimentato sono ritenuti refrattari all'infezione morbillosa. Certo che, se le esperienze dell' Josias corrispondono al vero, riuscendo noi a sperimentare sulle scimmie *Sajou*, avremo potuto dire l'ultima parola sull'importanza del microrganismo isolato.

Ad ogni modo, dato anche che nelle squame morbillose non esista il *virus* specifico, e con ciò contrasta il fatto che nel primo periodo desquamativo si sono verificati casi di contagio, ci basta l'aver dimostrato sperimentalmente che in esse esistono gli agenti determinanti le complicanze, le quali sono le più frequenti cause di morte dei morbillosi.

Noi non ci tratterremo quindi a ripetere quanto è stato consigliato finora riguardo alla profilassi del morbillo, solo c'interessa far rilevare, in base alle nostre esperienze, che se si provvedesse al rigoroso isolamento dell'ammalato ed a ripetuti lavaggi disinfettanti della cute, nonchè ad irrigazioni antisettiche delle cavità naturali, ed alla rigorosa disintezione degli indumenti, si potrebbe con tutta probabilità impedire l'ulteriore diffusione della malattia o quanto meno si eviterebbero di certo le complicanze.

Cagliari, gennaio del 1900.

---

## BIBLIOGRAFIA.

Renouard P. V. *Histoire de la Médecine*. Paris, 1846.

Hallier. Arch. f. Derm. I, p. 51: Parassit. Unters. Leipz., 1868; Centralblatt, 1868, p. 16.

Girard. *Sur diverses points relatifs à l'histoire de la rougeole*. Soc. méd. hôp., 23 juillet 1869, p. 170.

Lancereaux. *Note sur la contagion de la rougeole pendant le cours de la période d'invasion*. Soc. méd. des hôp., séance du 28 février 1873, p. 91.

Vidal. Soc. méd. hôp., 28 février 1873, p. 93.

Dumas. *Quelques exemples de contagion de la rougeole pendant le période d'invasion*. Mémoire à la Soc. méd. pratique, 1876.

Foerster. Jahrb. für Kinderheilkunde, 1876.

Béclère. *De la contagion de la rougeole*. Th. Paris, 1882.

Richard. *De l'isolement individuel dans la rougeole*. Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux. Paris, 1889, 3 avril.

Grancher. Bulletin médical, 1889, p. 229.

Netter. Société méd. hôp., 12 juillet 1889.

Bard. *Sulla natura e profilassi della bronco-polmonite nei morbillosi*. Lyon méd., gennaio 1889.

Lomer. Centralblatt f. Gynäkologie, 1889, n. 48.

Sevestre. *Études cliniques*. Paris, 1880, et Progrès méd., 1889-90.

SENATOR. *Ueber wiederhole Masernerkrankungen.* Charité-Annales. Jahrg. XIV, 1889, p. 334-344.

EMBDEN. *Épidemie de Heidelberg;* Archiv. für Kinderh lk. 1890.

BABÉS et CORNIL. *Les bactéries*, 1890.

BARD. *Épidemiologie de la rougeole:* Revue d'hygiène et de police sanitaire, 20 maggio 1891, XIII, n. 5.

WISSING. Hospit. Tid., 1891, IX, n. 19.

JOSIAS. *Examen bactériologique du sang dans la rougeole.* Soc. méd. des hôpitaux, 27 mai 1892.

CANON et PIELICKE. *Ueber einen Bacillus im Blute von Masernkranken.* Berlin. klin. Wochschr., n. 16, p. 377, 18 aprile 1892.

DOEHLE. *Vorlaufige Mittheilung ueber Blutbefunde bei Masern.* Centralbl. f. allg. Path. u. path. An., n. 4, 15 febbr. 1892.

CHARCOT et BOUCHARD. Trattato di Medicina. Torino, 1893.

MONTI. Enciclopedia medica italiana, art. Morbillo. Milano.

BALLANTYNE. Archives of Paediatrics, avril 1893.

QUEIROLO. Trattato italiano di patologia e terapia medica, vol. 1, p. II. Milano, 1894.

ROSENSTEIN. Traité des maladies des enfants, chap. XIV, p. 255.

FRANZ MAYR. Traité des maladies cutanées de Hebra (art. Rougeole).

LIHOU. *Prophilaxie de la rougeole à l'hôpital.* Thèse de Paris, 1896.

BARBIER. *Recherches bactériologiques chez les morbilleux.* Bulletin de la Société médicale des hôpitaux, Paris, 4 février 1897.

BAGINSKY. Trattato delle malattie dei bambini. Milano, 1897.

LEMOYNE. *Contagion de la rougeole à la période de convalescence.* La Presse Médicale 14 mai 1898.

PODVYSSOTZKY. *Bactériologie de la rougeole.* Archives russes de la pathologie, t. I, p. 4.

PLICQUE. *La bronco-polmonite morbillosa, sua profilassi e cura.* Suppl. al Policlinico, anno VI, n. 1, 1899.

III.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Pisa
diretto dal Prof. A. MAFFUCCI

# Ricerche istologiche e sperimentali sulla distruzione e rigenerazione del parenchima splenico nelle malattie d'infezione

per il Dott. ALBERTO MICHELAZZI, Aiuto.

(*Continuazione, vedi fascicolo 6*).

## ESPERIMENTI SUI CONIGLI.

Esperimento I. — Coniglio innestato nella giugulare con 5 cmc. di cultura di tifo in brodo attenuata.

Temperatura dell'animale dopo 24 ore dall' innesto 39°5. Dopo 24 ore si uccide il coniglio.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza tumida, di colorito bluastro. Capsula fortemente distesa. Al taglio si ha stasi.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli di aspetto normale. Trabecole poco appariscenti.

Forte ingrandimento: Follicoli fortemente infiltrati di piccoli leucociti. Arteria centrale dei follicoli alquanto dilatata, con endotelio integro. Polpa con scarso pigmento sanguigno. Reticolo in alcuni punti molto appariscente. Congestione nella polpa fortissima, tanto che in alcuni punti le colonne midollari della milza sono assottigliate per effetto della stasi. Elementi figurati del sangue ben conservati.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Esame del sangue carotideo: | globuli rossi 4,836,000; | globuli bianchi | 6200 |
| » splenico: | » 4,867,000; | » | 7400 |

Sangue splenico: Emoglobina 5.7 per cento.

Esperimento II. — Coniglio innestato nella giugulare con 6 cmc. di cultura di tifo in brodo attenuata.

| | |
|---|---|
| Temperatura del coniglio dopo 24 ore dall'innesto . . . . | 40° |
| » » 2 giorni dall'innesto . . . | 40° |
| » » 3 » . . . | 39°.5 |

Si uccide il coniglio dopo tre giorni. Diminuito in peso gm. 200.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza fortemente tumida, di colorito rosso-scuro. Al taglio si ha forte stasi.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli grossi con arteria centrale dilatata. Nella polpa stasi.

Forte ingrandimento: Follicoli fortemente infiltrati di leucociti piccoli, con protoplasma

scarso. Arteria centrale del follicolo dilatata con endotelio integro, però rigonfio. Scarso pigmento sanguigno nella polpa, disposto a piccole zolle. Reticolo della polpa discretamente appariscente. Nei vasi sanguigni grande accumulo di leucociti, con pochi corpuscoli rossi. Nei follicoli, ma in modo molto iniziale, cominciano a manifestarsi dei punti necrotici.

Esame del sangue carotideo: globuli rossi 3,627,000; globuli bianchi 7,700
» splenico: » 3,286,000; » 10,400

Sangue splenico: Emoglobina 6. 3 per cento.

Esperimento III. — Coniglio innestato nella giugulare con 7 cmc. di cultura di tifo in brodo attenuata.

Temperatura dell'animale:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Dopo 24 ore . . . . . . . . | 39° | Dopo 5 giorni . . . . . . . . | 39° |
| » 2 giorni . . . . . . . | 39° | » 6 » . . . . . . . . | 38°.5 |
| » 3 » . . . . . . | 39°.5 | » 7 » . . . . . . . . | 38. |
| » 4 » . . . . . . | 40° | » 8 » . . . . . . . . | 38°.5 |

Si uccide il coniglio dopo 8 giorni. Diminuito in peso gm. 400.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza poco aumentata di volume. Capsula leggermente rugosa. Al taglio forte congestione.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Alcuni follicoli sono ridotti di volume, altri relativamente ingranditi, e in ciascun follicolo si distinguono due zone: una centrale, l'altra periferica che sembrano costituite da elementi diversi. I cordoni midollari della polpa sono fortemente ridotti di volume, e nei vasi della polpa stessa si contiene una grande quantità di pigmento sanguigno.

Forte ingrandimento: Mentre le parti centrali dei follicoli sono costituite a preferenza da leucociti, in mezzo a cui si distingue il reticolo, la zona esterna è fatta a preferenza di cellule piccole fusate. Nei capillari e piccole vene della polpa si trova un accumulo di leucociti, in mezzo a cui esiste grande quantità di pigmento. I cordoni midollari della polpa risultano costituiti da pochi leucociti, e a preferenza da cellule di aspetto fusato.

Esame del sangue carotideo: globuli rossi 4,371,000; globuli bianchi 4600
» splenico: » 4,340,000; » 5000

Sangue splenico: Emoglobina 7. 2 per cento.

Esperimento IV. — Coniglio innestato nella giugulare con 5 cmc. di cultura attenuata di tifo in brodo.

All'8° giorno dall'iniezione la temperatura che aveva raggiunto i 40° si è completamente regolarizzata. Si uccide l'animale dopo 10 giorni. Diminuito in peso gm. 250.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza leggermente tumida. Al taglio si ha stasi.

*Esame istologico della milza.* — Sì a piccolo che a forte ingrandimento si riscontrano gli stessi fatti dell'esperimento precedente.

Esame del sangue carotideo: globuli rossi 4,526,000; globuli bianchi 7700
» splenico: » 4,557,000; » 9200

Sangue splenico: Emoglobina 6. 5 per cento.

Esperimento V. — Coniglio innestato nella giugulare con 7 cmc. di cultura di tifo in brodo attenuata.

Nei primi giorni dopo l'innesto si ha forte elevazione termica. Dopo 10 giorni la temperatura è completamente ritornata allo stato normale.

Si uccide l'animale dopo 15 giorni. Diminuito in peso gr. 200.

*Esame macroscopico della milza.* — Milza leggermente ingrandita, con capsula distesa. Al taglio il tessuto splenico si mostra di colorito intensamente roseo, iperemico.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: I follicoli sono fortemente ingranditi. Esiste ancora nella polpa una discreta quantità di pigmento.

Forte ingrandimento: Tanto nella zona centrale che periferica dei follicoli, dove nei precedenti esperimenti si notavano cellule di aspetto fusato, si trova ora una infiltrazione linfoide. Nella polpa, anche i cordoni midollari si cominciano a infiltrare di leucociti. Gli spazi sanguigni sono diminuiti di volume. Abbondano sempre di più gli elementi linfoidi, nelle lacune vascolari. Non come negli esperimenti sui cani, ma in modo molto più modesto, si nota in questa milza la neoformazione di piccoli follicoli. Di tratto in tratto in mezzo ai vecchi follicoli, si vedono accumuli di giovani cellule endoteliali. Questi accumuli non si notano in tutti i follicoli, e non seguono una legge ben definita; alcuni si trovano al centro, altri alla periferia del follicolo.

| Esame del sangue carotideo: | globuli rossi | 4,154,000; | globuli bianchi | 9,300 |
|---|---|---|---|---|
| » splenico: | » | 4,061,000; | » | 10,200 |

Sangue splenico: Emoglobina 5. 9 per cento.

Esperimento VI. — Coniglio innestato nella giugulare con 6 cmc. di cultura di tifo in brodo attenuata: ipertermia nei primi giorni dopo l'innesto. Dopo 14 giorni la temperatura è ritornata completamente allo stato fisiologico.

Si uccide l'animale dopo un mese dall'iniezione. Aumento di peso gr. 150.

*Esame macroscopico della milza dell'animale.* — Milza di volume normale, di colorito roseo. Al taglio si ha stasi.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Non esiste traccia di pigmento sanguigno. Follicoli ingranditi. Polpa aumentata di volume.

Forte ingrandimento: Follicoli costituiti esclusivamente di piccoli leucociti, con scarsissimo protoplasma. Cordoni midollari infiltrati di leucociti, e con scarse cellule di aspetto fusato. Scarsi follicoli di neoformazione.

| Esame del sangue carotideo: | globuli rossi | 4,619,000; | globuli bianchi | 9,200 |
|---|---|---|---|---|
| » splenico: | » | 4,681,000; | » | 10,500 |

Sangue splenico: Emoglobina 7. 8 per cento.

Esperimento VII. — Coniglio innestato nella giugulare con 5 cmc. di cultura di tifo in brodo, attenuata.

Si ha forte elevazione termica nei primi giorni dopo l'innesto. Al decimo giorno dall'iniezione la temperatura è ritornata allo stato normale.

Si uccide l'animale dopo un mese e mezzo.

Aumentato di peso di grammi 200.

La milza al taglio si presenta di aspetto normale, con stasi.

All'esame istologico a piccolo ingrandimento si riscontrano i follicoli di aspetto normale. Nella polpa non esiste traccia di pigmento.

A forte ingrandimento: Non si osservano follicoli in via di formazione. I follicoli sono di aspetto normale, zaffati di piccoli leucociti a scarso protoplasma. Esiste leggiera congestione nei vasi della polpa. Il parenchima splenico si mostra a forte ingrandimento ritornato completamente allo stato normale.

| Esame del sangue carotideo: | globuli rossi | 4,402,000; | globuli bianchi | 8,000 |
|---|---|---|---|---|
| » splenico: | » | 4,464,000; | » | 9,200 |

Sangue splenico: Emoglobina 7. 4 per cento.

Esperimento VIII. — Coniglio innestato nella giugulare con 4 cmc. di cultura di tifo in brodo, attenuata.

L'animale viene ucciso dopo due mesi dall'iniezione.

Il peso è aumentato di grammi 80 dal peso riscontrato prima dell'iniezione.

La milza al taglio non presenta alcuna particolarità degna di nota.

All'esame istologico a piccolo ingrandimento, niente di notevole.

A forte ingrandimento il parenchima splenico si mostra, come nell'esperimento precedente, di aspetto normale.

| Esame del sangue | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| carotideo: | globuli rossi | 5,084,000; | globuli bianchi | 6,200 |
| » splenico: | » | 5,115,000; | » | 7,500 |

Sangue splenico: Emoglobina 8. 2 per cento.

## OSSERVAZIONI SULL'UOMO.

Caso I. — Milza di individuo giovane dell'età di anni 35. Non si è potuto sapere l'epoca dell'inizio della malattia. All'autopsia si riscontrano numerose ulcerazioni tifose delle placche del Peyer, specialmente in prossimità della bozza del cieco. Stratificazioni sanguigne su tutta la mucosa intestinale. Cuore flaccido. Reni con degerazione grassa. Pulmoni con ipostasi.

La milza si presenta tumida, con capsula distesa di colorito bluastro. Al taglio si ha stasi fortissima. La polpa fuoriesce con facilità dalle trabecole spleniche.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli in gran parte ridotti di volume, ed alcuni in via di distruzione. Scarsi elementi nella polpa.

Forte ingrandimento: Alcuni follicoli si trovano ancora ben rispettati, e si vedono costituiti da una grande quantità di piccoli leucociti, con scarso protoplasma, strettamente addossati gli uni agli altri; altri follicoli invece presentano i loro elementi cellulari in necrosi, e non è più possibile in questi follicoli distinguere il reticolo. Le tuniche delle arterie centrali dei follicoli si mostrano di aspetto vitreo. L'endotelio è rigonfio, ed in parte desquamato, è caduto nel lume dell'arteria. La polpa si trova fortemente infiltrata di sangue, con scarsi elementi endoteliali, e scarsi leucociti. Esiste tra i diversi elementi della polpa un detritus di aspetto granulare, pigmentato in giallo. Il reticolo della polpa non è ben distinto.

Caso II. — Milza di individuo giovane dell'età di anni 25. Non si è potuto sapere l'inizio della sua malattia. All'autopsia si trovano ulcerazioni tifose del tenue. Cuore atrofico degenerato in grasso. Reni con rigonfiamento torbido. La milza si presenta fortemente distesa e con stasi intensa.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli in via di distruzione. Arteria centrale in alcuni follicoli dilatata. Non esiste traccia di pigmento sanguigno nella polpa.

Forte ingrandimento: I follicoli si trovano completamente necrosati, e ridotti a detritus granulare. Zone necrotiche si riscontrano pure nella polpa ove molte cellule endoteliali sono in via di necrobiosi. Il reticolo in alcuni punti è molto appariscente, irregolare ed in via di trasformazione granulare. Nei vasi venosi della polpa si vedono di tratto in tratto piccole trombosi, e qua e là accumuli di leucociti in via di disfacimento. Esistono molte cellule globulifere; manca la colorazione ematica dei detritus della polpa e dei follicoli.

Caso III. — Milza di individuo tifoso giovane, morto dopo 20 giorni di malattia. Alla autopsia si riscontrarono ulcerazioni tifose diffuse nell'intestino tenue. Cuore flaccido, con degenerazione grassa. Reni con rigonfiamento torbido.

La milza è ingrandita di volume, di colorito rosso-fosco. Al taglio si ha forte stasi, e leggera iperplasia dei follicoli. La polpa fuoriesce con facilità delle trabecole spleniche.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli scarsi, di volume normale, con elementi cellulari.

Forte ingrandimento: Una serie di follicoli presentano i loro elementi in distruzione, le arterie centrali dei follicoli presentano il loro endotelio in parte sfaldato. Tutto il reticolo della polpa è scomparso, ed è trasformato in un detritus granulare. Leucociti abbondanti nella polpa. Diffusioni ematiche, fino a vere fasi emorragiche in certe zone. Non si riscontra alcun accenno a rigenerazione del parenchima splenico.

Caso IV. — Milza di individuo tifoso adulto (40 anni), morto dopo 30 giorni di malattia. All'autopsia si riscontrarono le placche del Peyer, alcune ulcerate, altre in via di cicatrizzazione. Cuore flaccido. Reni con degenerazione grassa. La milza è tumida con capsula distesa. Al taglio stasi e ipertrofia follicolare.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli piccoli, in gran parte ben conservati. Polpa con abbondanti elementi e scarso pigmento sanguigno.

Forte ingrandimento: Cominciano a comparire qua e là degli ammassi di cellule fusate nella polpa. Esiste nella polpa stessa forte congestione. In alcuni punti si vede neoformazione di piccoli follicolini. Molti vecchi follicoli sono ritornati al loro stato normale, ed hanno rifatto tutti i loro elementi. In alcuni dei vecchi follicoli esistono ancora alcuni focolai necrotici. Il reticolo non è ancora rigenerato, ma è sempre sotto forma di detritus granulare.

Caso V. — Milza di individuo di anni 25, guarito dall'infezione tifosa, e morto per paralisi cardiaca al 45° giorno dall'infezione. All'autopsia si riscontrarono le placche del Peyer con cicatrici di recente data. Cuore con degenerazione grassa. Reni con stasi.

La milza si presenta di volume normale, di colorito roseo. Al taglio si ha stasi e leggiera iperplasia dei follicoli.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli piccoli, che spiccano nettamente sulla polpa. Polpa con abbondanti elementi. Pigmento sanguigno scarsissimo. Trabecole normali.

Forte ingrandimento: Completa rigenerazione della polpa e dei follicoli. Scarsi follicoli, piccoli, in via di formazione. Arteria centrale dei follicoli con endotelio integro. Polpa con abbondanti cellule endoteliali fusate, ed abbondanti leucociti. Il reticolo non si riscontra più allo stato granuloso, ma è completamente rigenerato. Si ha congestione nella polpa. Raramente si riscontrano qua e là cellule giganti.

Caso VI. — Milza di uomo adulto morto dopo 50 giorni di malattia, per paralisi cardiaca post-tifica. All'autopsia si riscontrano sulle placche del Peyer cicatrici di recente data, per pregresse ulcerazioni tifose. Rene con degenerazione grassa. Cuore atrofico flaccido con carni degenerate.

La milza è di volume pressochè normale. Al taglio si ha stasi. I follicoli sono poco appariscenti.

*Esame istologico della milza.* — Piccolo ingrandimento: Follicoli piccoli, polpa con abbondanti elementi, e discreta quantità di pigmento sanguigno.

Forte ingrandimento: Follicoli costituiti da piccoli elementi linfoidi; arteria centrale del follicolo con endotelio rigonfio. La polpa è ricca di leucociti; il reticolo splenico è discretamente appariscente. In alcuni punti della polpa si vedono ammassi di cellule endoteliali fusiformi. Di tratto in tratto nella polpa stessa si vedono piccole neoformazioni costituite da cellule fusate e da leucociti, le quali portano al loro centro una piccola arteria da costituire forme iniziali di follicoli di neoformazione.

(*Continua*).

IV.

# Ricerche sull'abitudine all'arsenico

per il Dott. MARIO SERENA.

Nell'attività delle scienze biologiche di quest'ultimo decennio lo studio dei sieri non si limita a quello degli animali trattati colle tossine dei diversi germi patogeni, ma si estende alquanto, essendosi cercato di ottenere l'immunizzazione per veleni di altra origine e di altra natura e provare la antitossicità del siero degli animali così immunizzati. Si sperimentarono in tal modo il veleno dei serpenti, l'abrina, la ricina, i succhi di certe leguminose, la stricnina, la cocaina, la digitalina, l'atropina, ed infine varie specie di alcool. Ma coi veleni minerali, che io mi sappia, ciò fu provato soltanto pei sali di potassio da CH. BERNARD, che, avvezzando a poco a poco gli animali a dosi crescenti di questi sali, ne estrasse un siero che preservava i conigli dall'azione deleteria dei sali suddetti.

Il fatto della lenta abitudine all'arsenico, già conosciuto da secoli, mi ha indotto a ricercare: *se vi era mitridatismo per esso;* e *fino a che punto di abitudine si poteva arrivare, e se si sviluppava un antiveleno nel siero del sangue.*

Nelle esperienze mi sono valso dei cani e ho somministrato l'arsenico per via ipodermica e per la via gastro-intestinale servendomi dell'arsenito di potassio perchè è solubilissimo, e questo vantaggio compensa grandemente quella frazione di veleno che manca alla molecola-gramma dell'arsenito per raggiungere la proporzione centesimale dell'anidride.

Determinai anzitutto la dose minima mortale negli avvelenamenti acuti per via gastrica; nei cani non era stata ancora accertata, ma corrisponde a gr. 0.0134 di arsenito per kg. di animale, cifra media che non va presa assolutamente, variando alquanto secondo la differente razza e l'età dei cani. La dose minima letale per assorbimento sottocutaneo ha dato cifre assai minori perchè bastano gr. 0.0087 di veleno per uccidere un kg. di animale. Risulta da ciò:

1° Che il veleno per via ipodermica è più attivo;

2° Che i cani sono assai più resistenti dell'uomo, nel quale l'avvelenamento acuto per via intestinale è determinato da dosi che hanno un limite minimo di 10 centigrammi presi in una sol volta, mentre per avere una resistenza simile a quella dei cani la dose minima letale per un uomo medio dovrebbe essere gr. 0. 8442.

*Esperimenti per via ipodermica.* — Ho incominciato a immunizzare lentamente due cani cominciando da quantità piccolissime (un centesimo di milligramma) - finchè arrivati a un centigramma le iniezioni furono fatte ogni due giorni per evitare una soverchia azione cumulativa. Giunti a 5 centigrammi circa gli animali diedero segni di deperimento che uniti all'abbassamento di temperatura deposero per l'avvelenamento cronico; sospesi allora per venti giorni le iniezioni, ripigliandole dopo, e incominciando da 1 centigrammo. Arrivando a gr. 0. 07, che segnavano la dose minima letale pei due cani, di nuovo principiarono a dimagrare, per cui li lasciai dieci giorni in riposo, e in seguito crebbi ancora fino a iniettare gr. 0. 10; a questo punto gli animali mostrarono spiccatissimi sintomi di avvelenamento, per cui, dopo qualche giorno di riposo, praticai ad entrambi il salasso completo.

Il sangue dei due cani raccolto separatamente in provette sterilizzate fu lasciato sotto ghiaccio 48 ore, indi si racolse il siero.

In una cagnetta di 7 kg. furono iniettati 12 cmc. di siero e contemporaneamente una soluzione con gr. 0. 10 di arsenito; nelle prime ore pareva che stesse bene, ma improvvisamente si accucciò e morì in breve tempo senza guaiti nè convulsioni.

In altri due cani fu iniettata una mescolanza di 10 cmc. di siero e di 7 cmc. di una soluzione di 7 centigr. di arsenito. La loro temperatura che era di 38°, dopo l'operazione, tre ore dopo discese rispettivamente a 35°.5 e 36°; in meno di 24 ore morirono.

I risultati delle esperienze fatte adoperando l'arsenico per via sottocutanea sono tre:

1° *Gli animali si abituano fino ad un certo limite che non raggiunge il doppio della dose minima letale.*

2° *Il siero del sangue non ha azione immunizzante.*

3° *Il siero del sangue non appare dotato di qualità neutralizzanti il veleno stesso.*

*Esperimenti per la via gastrica.* — Gli esperimenti furono fatti su due cani. Ad uno si incominciò a fare ingoiare cogli alimenti gr. 0. 001 di arsenito ed in 40 giorni era arrivato a prenderne gr. 0. 05 senza risentirne il minimo disturbo, anzi crescendo di peso. Sospesa l'introduzione

dell'arsenico per alcuni giorni, ricominciò da gr. 0.01 e salì fino a gr. 0.10 continuando a stare benissimo.

Dopo una nuova sosta arrivò a gr. 0.20, ma, rifiutandosi l'animale di mangiare il boccone, fu quindi necessario introdurgli il veleno colla sonda; arrivato a ingoiarne gr. 0.25, morì quasi improvvisamente senza aver dato segni apparenti di avvelenamento cronico, ma che per altro furono evidentissimi alla microscopia.

Nell'altro cane si incominciò con dosi ancora più piccole: gr. 0.00001 e si raggiunsero in sei mesi gr. 0.33, fu lasciato riposare quattro giorni, dopo i quali si praticò un salasso di prova che diede 15 cmc. di siero. Questo siero contemporaneamente a gr. 0.10 di arsenito fu iniettato in un cane, mentre in un altro di controllo si iniettava soltanto il veleno. Entrambi morirono in 24 ore. Dopo sei giorni, lasciato al cane abituato al veleno il tempo di rimettersi, fu praticato un salasso definitivo che diede 20 cmc. di siero: essi furono iniettati in un piccolo cane a cui dodici ore dopo, mentre era in condizioni normali, iniettai 0.10 di arsenito; dopo ventisei ore era già morto coi più rilevanti segni di avvelenamento acuto.

Anche da questi esperimenti si conclude:

1° *Che gli animali si abituano all'arsenico preso per bocca un po' più che per via ipodermica, raggiungendo il triplo della dose minima letale.*

2° *Che il siero non ha azione immunizzante.*

3° *Che il siero non ha proprietà neutralizzanti il veleno stesso.*

Concludendo, l'arsenico non si comporta come le tossi albumine e neppure possiamo parlare di mitridatismo. E allora come spiegare l'abitudine degli arseniofagi? di essi molto si è scritto e molto si è detto, ma non ho potuto trovare un dato di importanza rilevante, cioè una descrizione accurata di una autopsia di tali individui.

Io inclino a credere che in quei montanari non si tratti di un' abitudine all'arsenico veleno, assimilato come tale, cioè che le cellule del loro organismo abbiano la facoltà di adattarsi al veleno stesso senza risentirne danno e riferisco in appoggio di ciò le conclusioni di una Commissione di medici stiriani incaricati dal Governo di studiare a fondo la questione dell'arseniofagismo; essi dicono « che la fortissima salute dei loro alpigiani li corazzava contro l'arsenico e l'uso cominciato a piccole dosi e progressivo, ma è certo che molti arseniofagi finiscono con una cachessia del loro organismo altrimenti invulnerabile ».

Si deve effettivamente trattare di un avvelenamento cronico, e se ciò non accade, riferiamolo al modo con cui ingeriscono l'arsenico e alla loro dieta speciale. Essi, come tutti sanno, lo mescolano ai grassi, e di questo

dobbiamo tenere assai conto; già dagli studi di BLONDLOT risulta che l'assorbibilità dell'arsenico è ridotta coi grassi da $^1/_{15}$ a $^1/_{20}$ di quello che era prima; GIRARDIN in un antico trattato narra che ai forzati che preparavano questo metalloide si distribuivano ogni giorno molte vivande grasse e due bicchierini di olio di uliva e DEVERGIE, nel 1840, consigliò l'olio come antidoto.

Si comprende in tal guisa che tutta questa famosa assuefazione degli arseniofagi diventa un mito, perchè altro è abitudine ad ingoiarlo, altro è abitudine ad assorbirlo ed assimilarlo intimamente nei tessuti. Tuttavia, per quanto vogliamo ammettere che una parte del veleno preso coi grassi non sia assorbito, resta sempre l'altra parte che entra in circolazione col sangue, e questa a lungo andare, come non provoca (ammesso che sia vero) delle alterazioni ed infine un avvelenamento cronico?

CHAPUIS ammetterebbe la formazione nel sangue di uno speciale composto arsenicale che non si accumula nell'organismo, nè pare che abbia gravi proprietà tossiche; nell'urina poi ha trovato difetto di arsenico allo stato di arseniati ed un derivato dell'arsenico stesso di natura ignota capace di svolgere idrogeno arsenicale in contatto di alcali. CHAPUIS suppone che nello stomaco, nell'intestino, nei chiliferi l'arsenico non abbandoni le particelle grassose e nel sangue ugualmente, fino al momento della saponificazione, a questo punto l'arsenico non si combina tutto cogli albuminoidi dei tessuti che ordinariamente lo racchiudono, si elimina invece di localizzarsi, forse si combina con dei gas che si formano nel sangue in seguito alla diminuita combustione per rallentamento di scambi molecolari organici come si ha nel prolungato uso dell'arsenico, formando un composto in cui l'idrogeno arsenicale sarebbe un fattore importantissimo.

L'esame spettroscopico del sangue degli animali avvelenati coll'arsenico appoggia queste vedute; perchè mentre il sangue di un cane morto di venificio acuto d'arsenico presenta i caratteri dell'emoglobina ridotta e appena agitato ripiglia lo spettro della ossiemoglobina, il sangue invece del cane a cui si somministrò l'arsenico col grasso, anche agitato non ripiglia lo spettro ordinario, ma occorre, perchè ciò accada, ossidarlo sotto una corrente di ossigeno.

In conseguenza io credo sfatata in parte questa grande abitudine al veleno che hanno gli arseniofagi e ricondotto l'arsenico alla stregua di tutti gli altri veleni minerali pei quali un po' di abitudine o di tolleranza si potrà avere ma non mitridatismo vero e proprio.

Nel 1898 il dottore BESREDKA ha pubblicato una nota negli annali PASTEUR studiando la fagocitosi nel trisolfuro di arsenico e promise di comunicare dei suoi lavori sulla fagocitosi coi sali solubili del

metalloide ed uno studio sul siero degli animali trattati coi composti solubili stessi. Intanto ha dimostrato che le cavie soccombono se il trisolfuro d'arsenico iniettato è tanto da provocare una chemiotassi negativa; mentre sopravvivono se la fagocitosi si compie e non hanno più alcun disturbo; quindi per l'A. l'inglobamento non costituirebbe la parte biologica più importante della fagocitosi, ma essa sarebbe rappresentata da ciò che la sostanza tossica cessa di esserlo dopo il passaggio a traverso il corpo dei leucociti.

Richiamo l'attenzione su questo fatto perchè, dimostrando che un sale arsenicale può trasformarsi radicalmente nell'organismo, avvalora l'ipotesi che io dianzi sosteneva della possibile formazione nell'organismo stesso di un composto non tossico quando si introduca l'arsenico coi grassi.

---



Tip. Nazionale di G. Bertero. L. Trimani, *segr. resp.*

(48)

Anno VII. Roma, 1° agosto 1900 Vol. VII-M. (fasc. 8).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.



I.

CLINICA PSICHIATRICA DI ROMA
diretta dal Prof. E. SCIAMANNA

## Contributo allo studio dell'atrofia muscolare cronica
## (sclerosi laterale amiotrofica)

OSSERVAZIONE CLINICA ED ANATOMO-PATOLOGICA

pel Dott. G. PARDO, Aiuto.

Più di venti anni sono trascorsi da quando Charcot, avendo osservato che alcuni malati, affetti da amiotrofia progressiva, presentavano all'autopsia sclerosi dei cordoni laterali, creò il tipo di una nuova entità morbosa, con limiti perfettamente netti, tanto dal punto di vista clinico, che da quello anatomo-patologico: la *Sclerosi laterale amiotrofica.*

Richiamata così l'attenzione degli osservatori su questa nuova forma, le pubblicazioni in proposito si seguirono numerose, ma molte delle osservazioni pubblicate, invece di aumentare la casistica della *malattia di Charcot,* come l'avevano chiamata i discepoli dell'illustre clinico, servirono a diminuirne l'importanza dal punto di vista della sua autonomia.

Senza voler rifare la storia della malattia, che si trova dal più al meno in quasi tutti i trattati di neuropatologia (vedi specialmente quello più recente di Leyden e Goldscheider) (1), citerò soltanto i nomi di alcuni dei più noti dissenzienti dalle vedute di Charcot, quelli cioè di Leyden, Gowers, Kahler, Pick, Strümpell, ecc., i quali basandosi sopra osservazioni proprie, e con una rigorosa critica delle

(1) Leyden und Goldscheider. *Die Erkrankungen des Rückenmarkes,* ecc., 1897.

altrui, giunsero presso a poco alla conclusione che la sclerosi laterale amiotrofica non debba considerarsi come una entità morbosa, ma come una forma subacuta dell'atrofia muscolare progressiva o della paralisi bulbare progressiva.

A formulare tali conclusioni giovò specialmente l'osservazione di tutti quei casi atipici che i seguaci di Charcot qualificavano come *forme fruste*, ma che più propriamente avrebbero potuto considerarsi forme di passaggio fra la sclerosi laterale amiotrofica e l'atrofia muscolare progressiva, cosiddetta volgare, casi che, in vista del loro numero preponderante su quelli tipici, portavano sempre più ad ammettere il concetto che l'atrofia muscolare progressiva, la paralisi bulbare progressiva e la sclerosi laterale amiotrofica non fossero che varie forme sintomatiche dello stesso processo morboso, provocate sia dal modo di estendersi, potendo essere ora diffuse ed ora localizzate, sia dalla stessa rapidità dello sviluppo o del decorso (Kahler e Pick) (1).

Alcune osservazioni anatomo-cliniche hanno avuto una tale importanza nello stabilire gli attuali concetti sul'a malattia, da acquistare una particolare notorietà nel mondo scientifico. Cito ad esempio quella di Senator (2), nella quale dopo il quadro clinico della sclerosi laterale amiotrofica non furono riscontrate che le alterazioni anatomo-patologiche proprie dell'atrofia muscolare progressiva; una consimile di Strümpell (3) e del medesimo osservatore invece un'altra dove mentre le alterazioni delle cellule ganglionari erano appena visibili, gravissime erano quelle delle vie piramidali; quella di Kronthal (4), dove, accanto alla degenerazione delle cellule dei corni anteriori, i nervi furono trovati integri, ecc.

Pur troppo però tali osservazioni non sono state sufficienti a svelare la patogenesi della malattia, e forse ancora molte altre saranno necessarie perchè la luce sia fatta. Non stimo quindi inopportuno di pubblicare la seguente osservazione anatomo-clinica, la quale, ancorchè dal punto di vista anatomico, per ragioni indipendenti dalla mia volontà (5), non sia completa, offre tuttavia delle interessanti particolarità sotto vari punti di vista.

***

De B. Giuseppe, di anni 60, cuoco, quindi portiere. Eredità neuro- e psicopatica negativa. Esclude la sifilide; contrasse una sola volta blenorragia; fu *bevitore di vino*, non di liquori. A 45 anni ammalò di *reumatismo articolare acuto*, per cui tenne il letto circa 20 giorni. Non ebbe mai più disturbi alle articolazioni, nè subì altre malattie. Il 16 marzo 1897, mentre una mattina spazzava il cortile di casa, fu colto da una vertigine che lo fece cadere a terra con la faccia avanti, senza però perdita di coscienza. Rialzatosi, salvo un senso di barcollamento e di ronzìo agli orecchi, non ebbe altro; ma dopo due o tre giorni cominciò a notare una debolezza sempre crescente nell'arto superiore sinistro (la mano specialmente).

Contemporaneamente si accorse che non poteva più discorrere bene come

(1) Kahler und Pick. Eulemburg's Encyklopädie, 1882.
(2) Senator, *in* Leyden und Goldscheider, loc. cit.
(3) Strümpell. Zenker's Zeitschrift, 1887, e Neur. Centralbl., 1888.
(4) Kronthal. Neur. Centralbl., 1891.
(5) Il cervello e il bulbo furono smarriti da chi li aveva in custodia.

prima. In seguito si indebolirono l'arto superiore destro e poi gli arti inferiori, specialmente a destra. Questi sintomi andarono svolgendosi in 5 o 6 settimane, poi ebbe una sosta di qualche mese. Non rammenta di aver sofferto mai di diplopia, nè di disturbi a carico della vescica e del retto. Intanto si era sottoposto ad una cura di KJ e di As; ma, vedendo che i sintomi descritti progredivano invece di arrestarsi, ed egli ormai non poteva più attendere alle sue abituali occupazioni, entrò nell'ospedale di Santo Spirito il 6 ottobre 1897.

*Note obiettive* (10 ottobre 1897). — I movimenti dei bulbi oculari, tanto nella esplorazione binoculare che monoculare, appaiono ben conservati: le pupille, di media grandezza, reagiscono prontamente alla luce e all'accomodazione. La plica nasolabiale destra appare, nello stato di riposo, meno profonda della sinistra; tale differenza poi si accentua nel mostrare i denti. Invitato l'infermo a gonfiare le gote e a fischiare, se ne mostra affatto incapace. Nulla a carico del facciale superiore. La lingua, che nel cavo orale non è deviata, viene protrusa incompletamente, deviando alquanto verso sinistra, e si stanca subito, di modo che rientra a poco a poco nel cavo orale. Esaminandone la superficie, si notano evidenti solchi tortuosi, longitudinali nella sua parte anteriore lungo il rafe e i margini. Questa parte dell'organo apparisce al tatto di consistenza molto minore del resto, nonchè sensibilmente assottigliata. L'ugola è deviata a destra, il velopendolo compie bene i suoi movimenti.

All'esame del linguaggio si avverte difettosa la pronunzia di alcune consonanti (specialmente dentali e linguali); questo disturbo si rende poi evidentissimo facendo pronunziare all'infermo parole con molte consonanti.

Gli arti superiori presentano atrofie, che sono più spiccate nei muscoli delle mani e degli avambracci. Il terzo inferiore di questi è grandemente assottigliato e appianato; gli spazi interossei metacarpici sono rappresentati da profondi solchi; l'adduttore del pollice è molto assottigliato e l'eminenza *tenar* (specialmente a sinistra) è assai ridotta.

Tutti i movimenti passivi si compiono liberamente, senza offrire alcuna resistenza. La forza muscolare è molto diminuita nei muscoli degli avambracci e delle mani. La forza della costrizione arriva a kg. 5 nella mano sinistra e 7 nella destra.

I movimenti però sono conservati discretamente, quantunque appaiano un po' fiacchi; soltanto l'abduzione e l'adduzione dei pollici è lenta e incompleta: lo stesso si dica per l'abduzione delle singole dita.

Quando l'infermo stende la mano forzatamente, questa assume l'aspetto di artiglio.

Negli arti inferiori le masse muscolari appaiono *in toto* molto ridotte di volume e si palpano notevolmente flaccide, tanto nelle coscie che nelle gambe: questi fatti però si verificano in proporzioni molto minori a sinistra che a destra. Nello stato di riposo si vede il piede destro completamente rilasciato, cadente e ruotato verso l'interno (piede varo equino flaccido). I movimenti attivi e passivi non offrono resistenza: quelli attivi di estensione e flessione dell'arto destro sono impossibili. L'infermo non può sollevare questo arto dal piano del letto, tenendolo esteso; vi riesce appena dopo che gli è stato semiflesso. A sinistra invece, tolta la flaccidità e la riduzione delle masse muscolari, non si verifica nulla di anormale nella funzione dell'arto.

Nella deambulazione l'infermo non barcolla, nè oscilla: si vede però sollevare la gamba destra più dell'ordinario, mentre la punta del piede strascica sul suolo.

I riflessi tendinei superiori da ambedue i lati sono vivaci, però più a sinistra che a destra. Anche i rotulei sono molto vivaci da ambedue i lati, ma più a sinistra; non vi è però clono del piede. Il riflesso del massetere si provoca

molto facilmente. Mancano i riflessi plantari: gli epigastrici e gli addominali sono più vivaci a destra che a sinistra.

L'esame della eccitabilità elettrica dà i seguenti risultati:

*Arti superiori.*

| | |
|---|---|
| N. ulnare.<br>N. radiale.<br>N. mediano.<br>M. flexor digit. comm. prof.<br>M. flexor digit. comm. sublim.<br>M. extensor digit. comm.<br>MM. abductores pollicis, long. et brevis.<br>M. opponens pollicis. | Eccitabilità galvanica e faradica diminuita più a destra che a sinistra. |
| MM. interossei. | Eccitabilità faradica e galvanica abolita. |

*Arti inferiori.*

| | |
|---|---|
| N. tibiale.<br>N. peroneo.<br>M. extens. digit. comm.<br>M. flexor digit. comm.<br>M. soleus. | Eccitabilità galvanica e faradica diminuita fortemente a destra; un po' debole a sinistra. |

Tanto l' eccitabilità galvanica che faradica furono calcolate empiricamente tenendo conto solo di sensibili differenze dai valori ottenuti sopra un individuo sano.

Le funzioni della vescica e del retto non sono disturbate.

All'esame delle varie forme di sensibilità non si riscontra alcun fatto anormale neppure nella parte anteriore della lingua. La pressione sui tronchi nervosi non riesce dolorosa.

Il visus = $^1/_1$ bilateralmente.

Vi è ipoacusia di data recente (4 o 5 mesi) a destra. L'infermo ode il battito di un orologio da tasca a 25 cm. dall'orecchio; a sinistra più grave e di data antica (5 a 6 anni) (ode lo stesso orologio fino a cm. 5 dall'orecchio).

Nessun fatto degno di nota all'esame del torace e dell'addome. Si nota solo accentuazione del secondo tono aortico. Il polso radiale è teso e tardo; la sua frequenza 78. Le arterie temporali e le radiali sono rigide e alquanto tortuose.

L'infermo di tanto in tanto è colpito da accessi di tosse, ma gli riesce sempre difficile, talora impossibile l'espettorazione.

*Dai diarii:* 10 novembre 1897. È aumentato il disturbo della parola. L'infermo accusa inoltre grave difficoltà nel deglutire specialmente i cibi solidi. Lo stato generale della nutrizione è molto decaduto.

25 novembre 1897. L'infermo è stato colto nella notte da un grave accesso di dispnea per cui temeva di rimanere soffocato: ne è rimasto molto impressionato e al mattino piange raccontandolo.

1 dicembre 1897. L'articolazione della parola è così difettosa che l'infermo non si fa più comprendere che a gesti, la voce è fioca. Nel mattino ha avuto due accessi di dispnea. La respirazione assume spesso il tipo di Cheyne-Stokes. Pulsazioni 140. Respirazioni 36.

5 dicembre 1897. L'infermo è ridotto a un grado di debolezza estrema: non

si nutrisce quasi affatto, non potendo più deglutire che liquidi ed anche questi difficilmente. Gli attacchi dispnoici sono stati più frequenti in questi ultimi giorni. Respirazione stertorosa, celere. Rantoli umidi a piccole e medie bolle in tutto l'ambito polmonare; cianosi. Puls. 150. Respirazioni 48.

7 dicembre 1897. Morte.

*Autopsia*, eseguita 13 ore dopo la morte. Edema polmonare. Qualche placca ateromatosa nell'arco dell'aorta, anche le arterie della base del cervello si mostrano in alcuni punti ispessite, indurite e il loro lume è ristretto. Tali alterazioni si riscontrano specialmente a carico del tronco basilare, delle vertebrali e della spinale anteriore.

Non esistono rammollimenti della sostanza cerebrale. Tanto i muscoli delle estremità superiori che inferiori sono assai ridotti di volume, di colore rosa pallido e in alcune parti di un colore giallo rossastro.

Vengono conservati per l'esame microscopico il cervello, il midollo spinale e frammenti di vari muscoli e nervi.

*Muscoli.* — In un taglio trasverso dei muscoli gastrocnemii (colorati con ematossilina-eosina) si vedono affatto scomparse tanto le strie longitudinali che le trasversali della massa sarcolemmatica. Essa presenta in alcune fibre un colorito grigio-giallastro, in altre invece mostra nell'interno dei vacuoli di varia grandezza e di forme svariatissime, contenendo talora una sostanza più rifrangente di quella della massa sarcolemmatica, per altro del tutto amorfa. In alcune fibre si vedono nel centro degli spazi chiari ovvero la massa apparisce nel centro tutta quanta bucherellata come formaggio. I nuclei del sarcolemma sono piuttosto abbondanti, e qua e là se ne vedono anche alcuni piccoli e sottili, come deformati, occupare il centro del sarcolemma.

Molti vasi contengono nell'interno una quantità abbondantissima di pigmento giallastro o giallo nerastro. Il connettivo interfascicolare è piuttosto aumentato di spessore.

In sezioni longitudinali si osservano le medesime alterazioni che in quelle trasversali. Spicca anche qui la scomparsa di ogni striatura, ma quasi dappertutto le fibre si vedono rigonfie, spezzate, come frammentate in tanti segmenti fra i quali risaltano grossi nuclei sarcolemmatici disposti nelle più varie direzioni. In altri preparati di sezioni longitudinali, dove le fibre conservano meglio la loro continuità, si vede un'enorme moltiplicazione dei nuclei del sarcolemma accumulati tanto alla sua periferia che al centro. In alcune fibre si vedono colonne di nuclei poste in serie, in direzione longitudinale, dentro il sarcolemma stesso. Qua e là però la colonna dei nuclei è occupata da spazi chiari in modo da far credere che questi spazi non rappresentino altro che la sede occupata prima dai nuclei del sarcolemma.

*Nervi.* — In nessuna sezione di vari nervi (mediano, ulnare, radiale, crurale, popliteo esterno e interno) furono riscontrate alterazioni (metodo di Exner all'acido osmico).

*Midollo spinale.* — Nei preparati della regione cervicale eseguiti col metodo di Pal, i fasci bianchi appaiono normali e senza alcuna rarefazione; così pure le commissure bianche, le radici e l'intreccio nervoso delle corna.

Delle cellule delle corna anteriori alcune sono ripiene di pigmento, la maggior parte appaiono normali, eccetto qualche rara cellula in cui il protoplasma ed il nucleo presentano una struttura pressochè omogenea.

In tagli trasversi del *midollo lombare* (V. fig. 1), sempre col metodo di Pal, si nota solo un'evidente rarefazione della massima parte dei due fasci piramidali incrociati. Il resto della sostanza bianca appare normale. Osservando l'intreccio delle corna anteriori si nota che in molti punti le fibre sono spezzate, rarefatte e qua e là rigonfie. Le cellule delle corna anteriori sono in parte com-

pletamente, in parte parzialmente ripiene di pigmento giallo; quasi tutte però sono rimpicciolite, e specialmente di alcuni gruppi (mediale-posteriore ed anteriore) non si vede più alcuna traccia.

In alcune sezioni trasverse del midollo lombare colorite col metodo di Nissl si vedono delle cellule di struttura normale, in altre invece è scomparsa quasi ogni differenza tra nucleo e protoplasma, tanto che la sostanza dell'uno e dell'altro non sono affatto differenziabili; solo spicca nel centro la massa intatta del nucleolo: in molte di esse sono scomparsi quasi del tutto i prolungamenti. In altre finalmente il nucleo si vede alla periferia o manca affatto, e la cellula è deformata e il suo contorno spezzato. In quasi tutte poi si trovano cumuli di pigmento giallo.

Nel midollo cervicale invece queste alterazioni riscontrate col metodo di Nissl si veggono solo in qualche rara cellula; le altre sono normali.

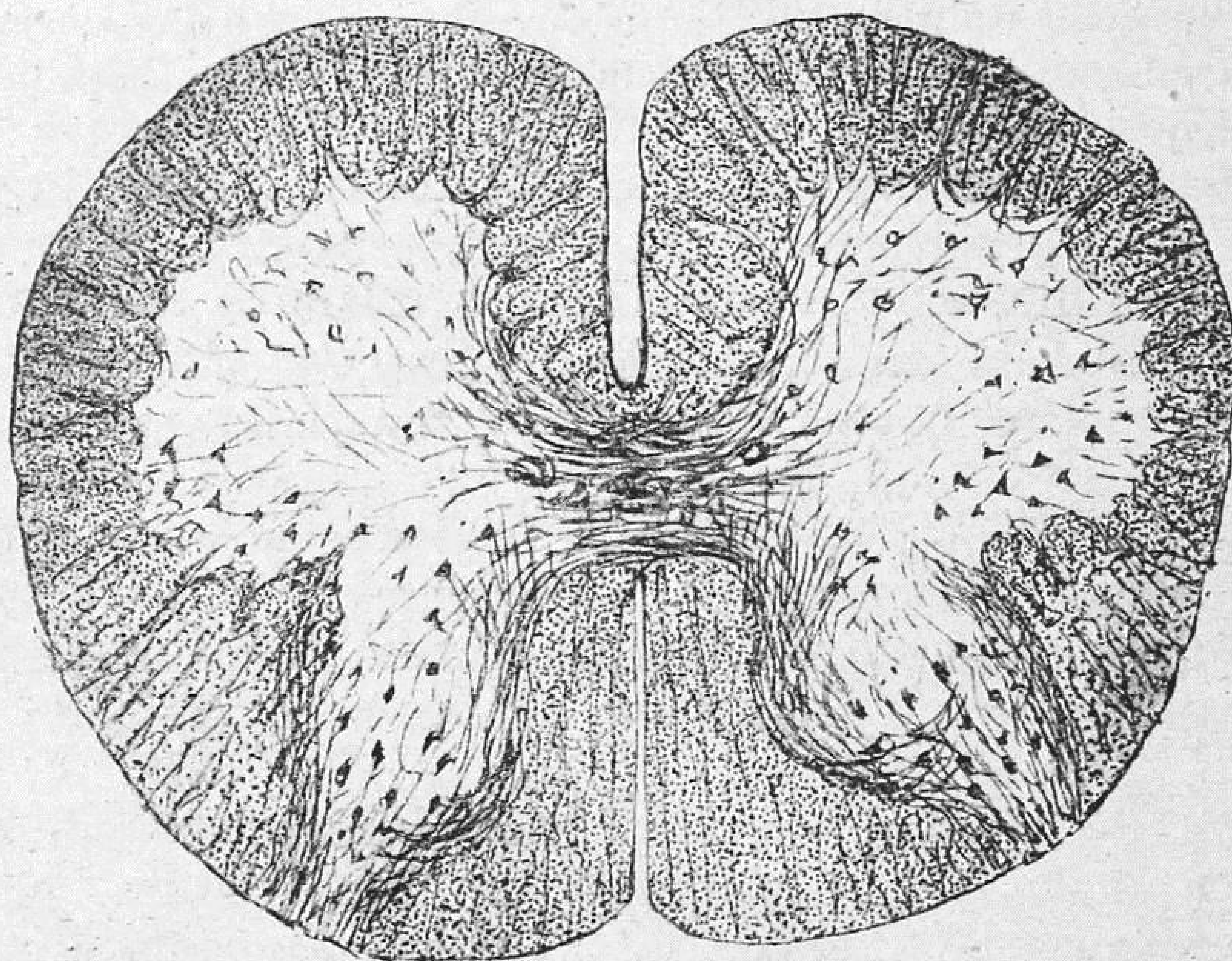


FIGURA 1. Sezione del midollo spinale nel rigonfiamento lombare. — Preparato eseguito col metodo Weigert-Pal e fucsina e disegnato col microscopio Reickert, ocul. n. 2, obiett. n. 3.

*Vasi* (1). — Tanto nei tagli del midollo lombare (V. fig. 2) che cervicale le sezioni che colpiscono l'arteria spinale anteriore e le arterie del solco anteriore, dimostrano le pareti di esse inspessite irregolarmente con notevole riduzione del calibro del vaso in alcuni punti. Con ingrandimento forte si rileva che l'ispessimento è a carico dell'intima, che in alcuni punti è infiltrata e contiene isolette di tessuto necrotico privo di nuclei e con accumuli di detrito adiposo.

***

Riassumendo brevemente la storia clinica e il reperto anatomo-patologico abbiamo:

*dall'anamnesi.* - A 60 anni inizio brusco della forma con debolezza sempre crescente prima dell'arto superiore destro, poi del sinistro, quindi degli inferiori e contemporaneamente disturbi a carico dei facciali inferiori e dell'ipoglosso;

(1) La colorazione fu eseguita con ematossilina e con carminio boracico, previo lavamento dei pezzi conservati in bicromato potassico. La colorazione riuscì soddisfacente.

*dall'esame obbiettivo.* - Paresi dei facciali inferiori;
Paresi dell'ipoglosso e atrofia della lingua;
Dislalie;
Paresi e atrofia in massa degli arti superiori;
Mano ad artiglio;
Riflessi profondi degli arti superiori, esagerati;
Atrofia e paresi in vario grado degli arti inferiori (a destra piede varo equino flaccido);
Riflessi rotulei esagerati;
Diminuzione della eccitabilità elettrica nerveo-muscolare.

*dalla diaria.* - Dopo un decorso di circa 9 mesi, fenomeni bulbari rapidamente svolgentisi e morte.

*dal reperto anatomo-patologico:*
Riduzione di numero e degenerazione grassa e granulosa delle fibre muscolari;
Alterazioni delle cellule delle corna anteriori lievi nel M. cervicale, gravi nel M. lombare; degenerazione delle vie piramidali incrociate nella porzione lombare;
Sclerosi diffusa dell'arteria spinale anteriore e di quelle del solco anteriore.

Tanto dunque la sequela dei sintomi clinici, quanto il reperto anatomo-patologico, sebbene non riproducano il quadro classico della cosiddetta sclerosi laterale amiotrofica, non ci permettono tuttavia nessun'altra diagnosi. Non stimo quindi necessario fermarmi a discuterla: credo opportuno invece sul presente caso alcune brevi considerazioni che andrò man mano svolgendo nel ricordare i fatti più salienti.

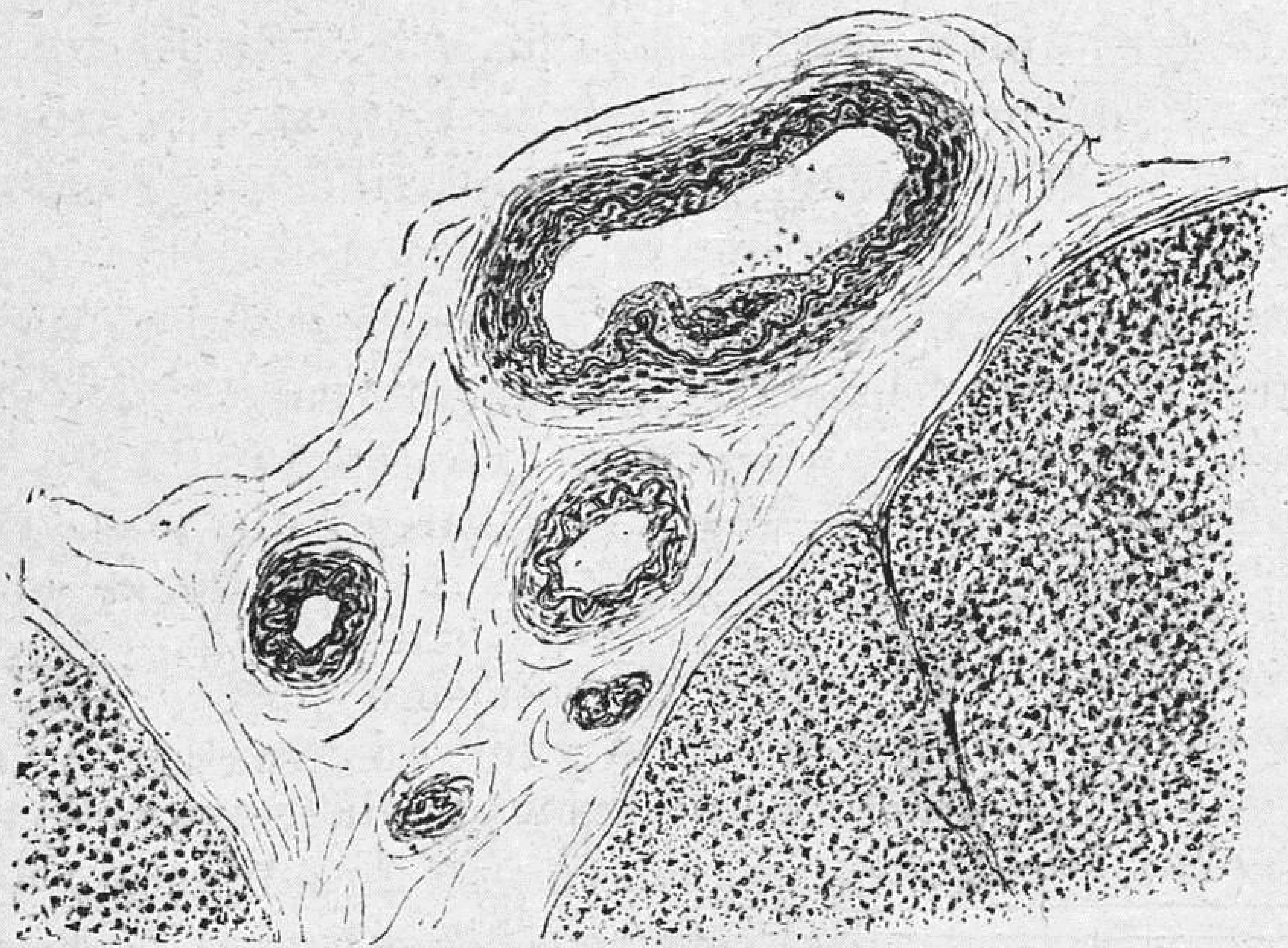


FIGURA 2. Sezione del midollo spinale nel rigonfiamento lombare, che mostra le alterazioni dell'arteria spinale anteriore. — Preparato colorito al carminio boracico e disegnato col microscopio Reickert, ocul. n. 2, obiett. n. 6.

Anzitutto va notata la tarda età in cui si sviluppò la forma (a 60 anni), mentre in generale si svolge fra i 25 e i 45 anni (GOWERS). Anche l'inizio di essa non è comune e fu accertato da una rigorosa ricerca anamnestica. L'*ictus* vertiginoso dal quale venne ad un tratto colpito l'infermo fu il primo sintomo della sclerosi laterale amiotrofica: per l'innanzi egli non aveva mai sofferto nulla

di simile: non avvertì mai nessuna sensazione abnorme negli arti superiori, nessuna debolezza nei medesimi, nessun disturbo della favella.

Nè è presumibile che la caduta riportata dall'infermo possa considerarsi come la causa occasionale della malattia. Questa effettivamente venne varie volte constatata successivamente a cadute, ma in simili casi, per quanto io mi sappia, la malattia insorse in seguito a trauma riportato in qualche arto. In un caso, ad esempio, da me studiato nella clinica del prof. Grocco in Firenze, la malattia era insorta lentamente dopo una ferita del N. ulnare incontrata dall'inferma cadendo con una bottiglia di vetro in mano Anche dopo gravi concussioni della spina (Gowers) è stata rarissimamente osservata sclerosi laterale amiotrofica, ma nel nostro caso la concussione prodotta dalla caduta non poteva essere che piccola, e del resto nei casi citati la malattia si sviluppò dopo mesi ed anni e non così repentinamente (dopo 2-3 giorni) come si sarebbe verificato nel nostro infermo. Il disturbo della favella e la paresi dell'arto superiore sinistro notati a così breve distanza di tempo dalla caduta eliminano ogni dubbio in proposito.

Del resto, circa le cause della malattia, la più diligente inchiesta non potè accertare nessuno degli agenti che più comunemente se ne ritengono provocatori, nè raffreddamenti, nè traumi, nè patemi di animo, nè l'eredità, ecc. Dobbiamo quindi fermarci al reumatismo articolare acuto (15 anni avanti) e all'abuso di vino, il quale del resto non si tradusse mai con alcun segno di intossicazione alcoolica. È impossibile quindi voler attribuire all'uno piuttosto che all'altra l'origine della malattia; gioverà però notare che l'infermo nell'epoca in cui essa si svolse era già colpito da un grado piuttosto avanzato di arteriosclerosi diffusa.

L'insorgere dei disturbi a carico degli arti prima nei superiori poi negli inferiori, è uno dei modi più classici di svilupparsi della malattia già descritto da Charcot: dove la forma si discosta dal quadro di Charcot, è nell'assenza di qualunque spasmo o contrattura, sia negli arti superiori che inferiori.

Siamo dinanzi a quella che Gowers nel capitolo sull'*atrofia muscolare cronica spinale* (1) chiama *atrofia atonica:* la ragione di questa peculiarità ci verrà fornita più innanzi dall'esame del reperto anatomo-patologico.

Anche la brevità del decorso è da notarsi nel caso attuale (9 mesi): sebbene sieno stati descritti decorsi brevissimi, fino ad otto mesi (2), la durata media della sclerosi laterale amiotrofica è sempre di 2-3 anni.

Nel nostro caso il breve decorso è dovuto certamente, non ad un rapido svolgersi della sequela dei sintomi spinali, ma al repentino aggravarsi dei fenomeni bulbari coi quali si era iniziata la malattia e che ne troncarono lo svolgimento con la morte.

Esaminando ora il reperto microscopico, non ci fermeremo sulle alterazioni constatate a carico dei muscoli; non offrendo esse alcuna particolarità degna di nota: sono le alterazioni già descritte da tutti gli AA., e che si trovano tanto nella sclerosi laterale amiotrofica, quanto nella atrofia muscolare progressiva

(1) W. R. Gowers. *Manuale delle malattie del sistema nervoso.*
(2) Leyden e Goldscheider, loc. cit.

spinale. Naturalmente esse variano d'intensità e di estensione nei varii fasci muscolari, indicandoci che il processo atrofico non si è sviluppato contemporaneamente e con egual forza in tutti i punti.

La mancanza di qualunque alterazione a carico dei tronchi nervosi è degna invece di essere notata. Questo reperto non è nuovo, altri consimili se ne trovano nella letteratura: se non la mancanza assoluta, per lo meno la scarsità delle lesioni dei nervi in confronto di quelle delle cellule delle corna anteriori era già stata osservata da molti.

Dreschfeld (1) pubblicò un caso di amiotrofia progressiva con lesioni pronunciatissime delle cellule delle corna anteriori e alterazioni degenerative delle fibre muscolari che avevano perduto la loro striatura trasversale, mentre le fibre nervose intramuscolari non presentavano lesioni e i nervi non erano che leggermente alterati. Oppenheim (2) avrebbe constatato alterazioni molto pronunciate delle corna anteriori, coincidenti con lesioni molto lievi delle radici anteriori e dei nervi misti. Lo stesso A. (3) in un altro caso osservò gravissime lesioni delle corna anteriori e alterazioni dei nervi corrispondenti, mentre le radici anteriori interposte erano normali. Kronthal (4) infine notò un contrasto fra lo stato delle corna e radici anteriori profondamente alterate e i nervi corrispondenti normali di aspetto.

Il caso attuale dunque si assomiglia molto sotto questo aspetto a quello di Kronthal. I neuroni diretti non presentano alterazioni che a carico del corpo cellulare.

Osserviamo ora come si comportino i neuroni cortico-spinali: nel caso nostro vediamo che alcuni di essi, quelli che terminano nel midollo lombare, sono degenerati nella loro porzione distale. La degenerazione non raggiunge in altezza il midollo dorsale e quantunque non possiamo affermare con certezza la mancanza di alterazioni nel restante dei neuroni (specialmente le cellule corticali) è presumibile, visto il modo graduale con cui termina la degenerazione andando verso il centro, che si tratti di uno di quei tanti casi in cui il processo degenerativo ha invaso soltanto la parte distale del neurone, presentando così l'apparenza di una degenerazione ascendente dei fasci piramidali.

Scorrendo la letteratura sull'argomento, troviamo casi in cui il processo degenerativo fu constatato fino alle più diverse altezze del neurone cortico-spinale, e cioè fino alle cellule corticali motorie (Kahler e Pick, Charcot e Marie) ai peduncoli (Rovighi e Melotti, Oppenheim, Goldscheider), ed infine mancare affatto come nei casi già citati di Strümpell e Senator.

Come spiegare adunque un sì diverso comportamento tra i neuroni diretti e indiretti di fronte all'agente patogeno?

Se si ammette che nelle alterazioni lente della cellula gangliare che arrecano

---

(1) Dreschfeld. Brain, 1866.
(2) Oppenheim. Arch. f. Psych. XIX.
(3) Oppenheim. Arch. f. Psych. XVI.
(4) Kronthal, loc. cit.

una graduale diminuzione della sua funzione nutritiva senza che si verifichi una vera interruzione di conducimento, la degenerazione abbia luogo prima nelle parti distali del neurone e si avanzi sempre più verso la cellula gangliare col progressivo diminuire della forza trofica (Leyden e Goldscheider), che si abbia cioè un periodo in cui la lesione della cellula non appare ai nostri mezzi di investigazione, mentre quella del prolungamento sì; allora possiamo spiegare come nella sclerosi laterale amiotrofica il neurone cortico-spinale si trovi degenerato fino ad altezze variabili; ma come si spiegano allora quei casi come il nostro, in cui avviene l'inverso per il neurone spino-muscolare?

Non sempre veramente il neurone spino-muscolare reagisce in tal guisa; lo vediamo invece spesso comportarsi diversamente, ed ammalare come quello indiretto, prima nella sua estremità distale che in quella centrale, tanto che si è talvolta posta in dubbio l'origine periferica di alcune polineuriti, ammettendo che un disturbo funzionale delle cellule dei corni anteriori possa essere la causa delle alterazioni apparenti del nervo.

Ma nel nostro caso, come in altri sopra menzionati, si verifica tutto il contrario: il corpo cellulare è distrutto o gravemente alterato e i prolungamenti non appaiono affatto lesi fino al loro estremo limite distale.

Ora se noi ammettiamo, come vogliono alcuni, che l'agente patogeno agisca contemporaneamente su tutto il tramite motorio dalla corteccia fino ai muscoli, questi casi non ricevono una spiegazione soddisfacente.

Essi invece, per ottenerne una, ci conducono forzatamente all'ipotesi, assai verosimile e già stata emessa (1), che la sede primitiva della malattia si trovi nelle cellule delle corna anteriori e che la lesione del neurone cortico-spinale sia, per lo meno in molti casi, secondaria alla prima.

E ciò principalmente per due ragioni che nel caso attuale si verificano ambedue. La prima è che mancarono affatto i fenomeni spastici anche negli arti inferiori, quantunque si sia riscontrata degenerazione parziale delle vie piramidali nel midollo lombare. Ciò evidentemente dimostra che quando il neurone cortico-spinale si è ammalato, era già da tempo leso quello spino-muscolare, impedendo così la manifestazione dei sintomi caratteristici alla degenerazione del primo (paralisi con spasmo). La seconda è che la degenerazione delle vie piramidali esisteva laddove erano già gravi le lesioni delle cellule gangliari delle corna anteriori, cioè nel midollo lombare; mentre nella regione cervicale, ove le lesioni cellulari erano scarsissime, non vi era traccia di degenerazione delle vie piramidali.

L'ipotesi quindi che spiega meglio il nostro caso e quelli congeneri, è che il disturbo primitivo s'inizi nelle cellule gangliari del midollo spinale, che l'azione trofica del corpo cellulare diminuendo lentamente esplichi la sua azione nociva sulle fibre muscolari prima che i nervi stessi abbiano il tempo di presentare alterazioni anatomiche evidenti; infine che il neurone cortico-spinale non trovan-

---

(1) Cf. G. Mingazzini. *Sulla fine struttura del midollo spinale dell'uomo (Un caso di sclerosi laterale amiotrofica)*. Riv. sperim. di freniatria etc., 1892.

dosi in condizioni ottime di nutrizione (età, arteriosclerosi ed altre cause debilitanti la nutrizione) abbia subito la nociva influenza dell'inazione cui era condannato, cominciando ad ammalarsi nella sua parte distale, la più delicata e la più lontana dall' influenza trofica del corpo cellulare.

Se dunque l'origine dell'atrofia muscolare cronica deve ricercarsi primitivamente in un disturbo della nutrizione delle cellule gangliari motorie, sia del bulbo, sia del midollo spinale, sorge spontaneo il dubbio che tale disturbo possa esser dovuto ad una malattia dei territori vasali che provvedono tali cellule. Se la lesione dei vasi sia poi sempre della stessa natura, se una disposizione congenita o acquisita del tramite motorio sia necessaria alla sviluppo della malattia, certo non possiamo affermare, quantunque sembri di poter rispondere negativamente alla prima e affermativamente alla seconda questione.

Certo è che a parer mio l'atrofia muscolare cronica deve essere posta in quella classe di forme morbose di cui la tossiemia è il fattore principale e l'alterazione dei vasi il fenomeno immediatamente successivo.

A questo proposito rimarrebbe ora da discutere il significato di quelle lesioni arterio-sclerotiche già accennate a carico del sistema spinale anteriore, ponendole in rapporto con le alterazioni delle cellule gangliari delle corna anteriori; ma l'ipotesi di un rapporto etiologico diretto fra arteriosclerosi e atrofia muscolare cronica, per quanto seducente, non mi sembra avere un appoggio bastevole dagli odierni concetti di patologia del midollo spinale, per poterla emettere senza troppo ardimento.

---

## II.

II Clinica Medica della R. Università di Napoli
diretta dal Prof. A. CARDARELLI

# Sulle anchilosi della colonna vertebrale

per il Dott. ARNALDO CANTANI juniore, preparatore.

Per le recenti pubblicazioni dello Strümpell (1) e più tardi del Marie (2), l'attenzione dei neuropatologi si è in questi ultimi tempi specialmente rivolta ad una malattia piuttosto rara della colonna vertebrale a cui fu dato dal Marie il nome di spondilosi rizomelica.

I caratteri principali attribuiti dallo Strümpell a questa forma di malattia sono anzitutto l'irrigidimento completo nella colonna vertebrale e nelle articolazioni annesse in individui di media età non predisposti ereditariamente, e senza cause etiologiche ben determinate; il processo anchilosante, che suole rispettare completamente le piccole articolazioni degli estremi, non produce nelle altre

articolazioni affette alcuna deformità. Nei casi descritti da Strümpell non esiste alcun dato di reumatismo pregresso.

Di questa malattia, così com'è descritta modernamente, esiste solo qualche cenno nella letteratura medica di venti anni fa, in cui sono invece abbastanza numerose le descrizioni dei processi deformanti comuni della colonna vertebrale, con cui probabilmente venne confuso il processo anchilosante caratteristico descritto dallo Strümpell.

Il primo che abbia cercato di differenziare dalle altre una forma speciale di anchilosi vertebrale fu certamente il Cardarelli (3) che descrisse sin dal 1880 con molta esattezza un'affezione che per molti punti si avvicina alla malattia descritta più tardi dallo Strümpell. Il Cardarelli anzi sin da quel tempo cercò di spiegare il meccanismo d'irrigidimento della colonna vertebrale, ammettendo un ispessimento fibroso nei legamenti di essa ed attribuendo grande importanza a quel fatto per la possibile origine di disturbi nervosi.

In una monografia del Testi (4) sul reumatismo vertebrale con pachimeningite consecutiva, pubblicata nel 1889, vengono ricordati alcuni casi antichi che pare abbiano qualche analogia con la malattia di cui ci occupiamo. Così in un caso del Moore (5), citato nella detta memoria, parlasi di un'artrite diffusa lombare e dorsale.

Le osservazioni di Bradfort infine (6), citate anch'esse dal Testi, pare si avvicinino ancora dippiù a quelle moderne; in esse trattasi di cinque casi di anchilosi completa della colonna vertebrale, di cui tre vengono dall'A. attribuite a cause reumatiche; nelle altre due trattasi evidentemente di affezioni di origine gonorroica.

Esistevano in quell'epoca anche una comunicazione del Köhler su di un caso raro di spondilite, che per molti riguardi si differenzia però da quelli descritti ulteriormente, e una nota del Ryan (8) all'Associazione ortopedica di Washington in cui si parla di spondiliti reumatiche. Nel sunto che di questa comunicazione riportò la *Riforma medica* di quel tempo, vien fatta anzitutto notare la grande somiglianza della spondilite reumatica col morbo di Pott prima della fase di deformità; l'A. fa anzi rilevare che spesso non vi sono dati di reumatismo pregresso (come nella descrizione dello Strümpell); in questo caso egli considera come molto difficile la diagnosi differenziale con la tubercolosi vertebrale incipiente. Sembra dunque che anche il Ryan avesse intravisto l'esistenza di una malattia vertebrale non dovuta a tubercolosi ed in cui non si rintracciano neppure i dati di reumatismo pregresso.

Strümpell (9) stesso aveva del resto sin dal 1884 intravisto la singolarità della malattia; nella prima edizione della sua patologia egli vi accenna con poche righe. A questo autore dobbiamo poi più tardi la prima descrizione esatta di questa speciale forma morbosa.

Nel 1892 il Bechterew (10) descrisse una forma analoga di malattia, in cui però oltre della rigidità della colonna vertebrale esistevano anche notevole cifosi e sintomi svariati di disturbi nervosi. I casi del Bechterew però, come lo stesso autore afferma in una sua pubblicazione recentissima (11), presentano differenze

abbastanza notevoli da quelli descritti da Strümpell in quella stessa epoca, i quali ultimi casi furono poi il punto di partenza di parecchie altre pubblicazioni.

Fra queste ricorderò i lavori del Beer (12) e del Bäumler (13); merita poi speciale considerazione il lavoro del Marie, nel quale, oltre di un contributo casuistico troviamo un primo tentativo di classifica, che riesce molto interessante per il paragone immediato che si può istituire fra i diversi casi descritti in quel tempo. All'epoca della pubblicazione del Marie non esistevano ancora autopsie; tanto il Marie che gli altri dovettero contentarsi di fare delle semplici supposizioni su di due esemplari di anchilosi vertebrale esistente l'uno nel museo Dupuytren e l'altro in un museo inglese e descritto dal Marsh (14).

La memoria molto interessante del Marie dette forte incremento a nuove pubblicazioni. Sono descritti modernamente: un caso molto importante dell'Ascoli (15), due del Millian (16), uno di Mutterer (17), e poi di Gasne (18), di Mery (19), di Hoffmann (20), di Valentini (21), Bregmann (22), Heiligenthal (23), Meyer (24), Schlesinger (25), Müller (26), Kirchgässer (27), ecc. Anche Bechterew (28) contribuì a questo movimento con la comunicazione di due casi, che egli afferma del tipo di malattia descritto dallo Strümpell.

Senonchè dall'epoca della pubblicazione del Marie, in cui venne riportato qualche caso non perfettamente tipico, parecchie delle descrizioni ulteriori si andarono man mano allontanando dalla descrizione dello Strümpell; si descrissero infatti come tipici molti casi che appartenevano a processi comuni di artrite deformante; alcuni fra gli autori più moderni, come il Saenger (29) negano qualunque importanza alla malattia e sostengono che essa non sia altro che un'artrite deformante comune.

Il Senator (30), in una recentissima pubblicazione, pur ammettendo che la denominazione di artrite deformante non sia del tutto esatta, non crede che si possa fare del tipo di malattia descritto dallo Strümpell un'entità patologica a sè, come vorrebbe quest'ultimo autore. A queste conclusioni viene anche il Kirchgässer in un suo articolo apparso, or non è guari, in un giornale tedesco.

Vero è che questi autori dissidenti poggiano tutti la loro opinione su osservazioni proprie che si allontanano per diverse ragioni dal tipo di malattia descritto dallo Strümpell; è quindi giusto ciò ch'essi dicono, che i casi da essi osservati sono casi di artrite deformante comune e che questa malattia non è tanto rara; ma non è egualmente giusto, sol perchè ad essi non è capitato nessun caso tipico, il negare che esista un processo abbastanza raro che per molte ragioni si differenzia dalla vera artrite deformante delle articolazioni e della colonna vertebrale.

In questo modo non si farà che accrescere ancora maggiormente la confusione che ancora regna in patologia sull'artrite deformante, confusione che del resto, come lo stesso Senator fa rilevare, non è fra i soli medici, ma perfino fra medici e chirurgi.

Lo studio delle alterazioni della colonna vertebrale ha dunque acquistato in questi ultimi tempi una speciale importanza per il tentativo fatto dal Carda-

relli e poi dallo Strümpell di descriverne alcune forme come entità patologiche indipendenti, tentativo ampiamente contrastato da alcune pubblicazioni recenti. Credo perciò che possa riuscire di una certa utilità il comunicare alcuni casi di osservazione propria studiati nella clinica del Cardarelli; e poichè la mia attenzione non si è fermata solamente sui casi tipici di malattia dello Strümpell, ma anche su quelli di malattie affini, lo studio complessivo di essi potrà forse apportare maggiori schiarimenti sul quadro fenomelogico delle diverse affezioni vertebrali. Il paragone immediato dei diversi casi fra loro riuscirà poi specialmente utile per far risaltare le differenze, alcune volte notevoli, altre volte appena sensibili che esistono tra i diversi tipi di anchilosi vertebrale.

Nel descrivere i singoli casi cercherò di aggrupparli secondo la loro maggiore affinità, discutendone prima i particolari per ogni gruppo e tentandone, sempre che se ne darà l'occasione, un breve esame comparativo con quelli che a me sembrano tipici della malattia dello Strümpell. Incomincerò appunto da alcuni casi di questa malattia.

### Osservazione I.

L. P. da Civitanova del Sannio, di 50 anni, contadino. Nessun dato ereditario; ammogliato con cinque figli sani.

Nessun aborto della moglie.

Nessuna malattia venerea.

All'età di 10 a 12 anni soffrì di leggiere febbri malariche di cui guarì completamente dopo un mese; quindici anni fa soffrì di febbre violenta che guarì in 24 ore.

Ha abusato del vino, si è esposto a cause reumatizzanti, non ha mai sofferto di reumatismo.

Nell'agosto del 1895 l'infermo, mentre andava a cavallo semiubbriaco fu sbalzato di sella e cadde battendo con la regione occipitale sul suolo, tanto da riportarne una ferita lacero-contusa da cui uscì molto sangue e che in seguito suppurò. Non avendo egli ricorso a nessun antisepsi della ferita la suppurazione si protrasse per una quindicina di giorni.

Non perdette la coscienza con la caduta, e per quanto ciò era compatibile col suo stato di ubbbriachezza, tornò a casa con le sue gambe, nè richiese alcun aiuto medico. Stette a riposo a casa sua per una ventina di giorni; riprendendo poi il lavoro, l'infermo avvertiva nel curvarsi sulla zappa uno stiramento che cominciava dal punto della ferita e gli corrispondeva lungo tutta la colonna vertebrale e oltre sino al calcagno lungo la regione posteriore degli arti inferiori.

Questa sensazione molesta scomparve dopo alcuni giorni e gli parve di sentirsi completamente bene.

Due mesi più tardi, essendosi incendiata la sua casa, l'infermo si sottopose a grandi strapazzi, sudando e bagnandosi con acqua; riportò delle scottature alle mani e al viso.

Due giorni più tardi *cominciò ad avvertire dolore ai denti e ad ambo le arcate mascellari*, dolori tormentosissimi che gli toglievano perfino il sonno, senza che vi fosse stato però gonfiore o rossore in queste articolazioni.

Soffrì di questi dolori circa 4 mesi e notò che *allo scomparire di questi gli sopraggiunsero dolori fortissimi alla nuca.*

Intanto si accorse di una certa rigidità nella colonna vertebrale, tanto che non poteva ben muovere il capo nè curvarsi facilmente; ogni tanto soffriva pure di un dolore vivo in tutta l'estensione della colonna vertebrale.

La rigidità della colonna vertebrale andò intanto man mano crescendo, vi si aggiunse

un inceppamento nei movimenti delle articolazioni scapolo-omerali; egli notò più tardi un forte inceppamento nelle articolazioni coxo-femorali, tanto da rendergli molto difficile il cammino.

Non ha mai notato alcun rossore o gonfiore di alcuna articolazione.

Tutti i fatti sopra citati, essendo aumentati notevolmente, l'infermo si ricoverò in clinica nel gennaio 1898.

L'infermo accusa attualmente risvegli dolorosi ora in questa ora in quella articolazione, senso di stiramento al collo ed alle spalle, al dorso; si lamenta di un freddo nelle estremità inferiori.

*Esame obbiettivo.* — L'infermo ha l'aspetto di persona che versa in istato molto sofferente; ciò che a prima vista colpisce è l'incurvamento in avanti della spina dorsale, specie nel segmento cervicale.

La immobilità di essa è completa in tutti i tratti; il collo è come di un sol pezzo, non è possibile far eseguire all'infermo alcun movimento nè di flessione nè di estensione o di rotazione del capo sul collo o del segmento cervicale sugli altri segmenti della colonna vertebrale. La testa è inclinata in basso; egualmente rigidi sono gli altri tratti. Esiste pure impedimento nei movimenti delle articolazioni delle cosce; l'infermo non può flettere completamente le cosce sul bacino, tenendo rigide le articolazioni del ginocchio; questi movimenti riescono dolorosi.

Notasi rumore di scricchiolio nei movimenti delle ginocchia, che sono normali.

I movimenti delle articolazioni del piede sono conservati.

I movimenti delle articolazioni scapolo-omerali sono impediti, si compiono tardamente e vengono accompagnati da tremore.

Scricchiolio nei movimenti del gomito.

Movimenti delle articolazioni delle mani completi.

Il movimento d'apertura della bocca non è completo e riesce doloroso.

La palpazione diligentemente eseguita lungo tutta la colonna vertebrale non fa scorgere alcuna sporgenza o infossamento anormale. Solo la palpazione profonda provoca modico dolore, specie in corrispondenza dell'articolazione sacroiliaca destra.

La palpazione delle altre articolazioni, mentre non fa scorgere alcuna deformazione provoca leggiero dolore; così nell'articolazione temporomascellare, alle spalle, alle ginocchia.

Nessun segno di atrofia muscolare nè sul tronco nè sugli arti.

La sensibilità tattile termica e dolorifica è ben conservata su tutta la cute.

Reazione elettrica normale.

Riflessi rotulei assenti, assente il riflesso plantare, così pure il cremasterico.

Conservato il riflesso addominale.

Nei primi giorni di sua dimora in clinica l'infermo ha sofferto di dolori non molto forti al collo, all'occipite, sul petto, alla colonna vertebrale. Questi dolori sono poi andati man mano diminuendo.

L'infermo ha sofferto sempre stitichezza.

Lo si cura con alte dosi di ioduro di potassio, con stufe secche; gli si applica il setone sul segmento cervicale della spina.

Esce dalla clinica con miglioramento notevole dei dolori; per ciò che riguarda la motilità essa rimane allo stato primitivo.

### Osservazione II.

Vincenzo Casale, di 47 anni, da Napoli, scrivano.

La madre è morta di tubercolosi polmonare verso i 40 anni. Nessun altro dato ereditario.

L'infermo ha fatto una vita molto avventurosa, si è esposto molto al freddo umido, poichè egli faceva vita di notte; è stato bevitore, fumatore, ha abusato della venere.

Ha sofferto ripetutamente di malattie veneree. Si è infettato dal 1880 al 1889 tre o quattro volte di blenorragia. Ammogliatosi, contagiò la moglie di blenorragia; ebbe dal 1881 al 1888 quattro figli, di cui i primi tre morirono in tenera età, la quarta figlia è vivente e sana.

Nel 1888 si contagiò di ulcera unica, di cui non sa dare notizie precise; il certo si è che ebbe in seguito risentimento alle glandule inguinali, alle articolazioni delle braccia, nei ginocchi. Non ricorda se ebbe roseola, ebbe però per circa 15 giorni fortissimo dolore di testa.

La moglie in quest'epoca ebbe sei aborti e nessun altro figlio a termine; essa incominciò a soffrire di dolori in tutte le ossa, dolori che si esacerbavano durante la notte.

L'infermo dice che in quell'epoca, quando faceva lunghi cammini avvertiva dolori nelle spalle piuttosto forti, dolori che andavano via col riposo. Non ebbe mai gonfiore nè arrossimento in nessuna articolazione; ha sofferto però di dolori vaganti nelle giunture. Nel 1890 si infettò di nuovo di ulceri multiple, che, *more solito*, regalò anche alla moglie. Nel 1894 nuova blenorragia che guarì in 2 mesi.

Dal 1880 in poi ha sofferto spesso di catarro bronchiale. Nel 1891 soffrì per una diecina di giorni d'influenza.

L'infermo fa rimontare il principio della sua malattia al mese di giugno del 1898. Incominciò col sentire dolori alla colonna vertebrale, dolori che ebbero il loro inizio nel segmento lombare senza però avere diffusione negli arti inferiori. Il dolore era fortissimo; l'infermo aveva la sensazione di un bruciore intenso accompagnato da forti lanciate.

Nello spazio di un mese il dolore passò dal segmento lombare al segmento dorso-cervicale, diffondendosi nelle due articolazioni delle spalle, massime a sinistra; l'infermo non potette da quell'epoca più muovere la testa poichè il più piccolo movimento gli suscitava dolori straordinari; non poteva neppure inghiottire a causa del dolore.

L'infermo dice pure che la palpazione sulla colonna vertebrale era molto dolente; egli non sa dire se vi sia stato rossore lungo la spina, nega però recisamente che vi sia stato alcun gonfiore.

L'immobilità della colonna vertebrale intanto divenne completa in quell'epoca (molto maggiore perciò che non ora).

Nel mese di luglio si recò al dispensario del prof. De Amicis, il quale, appena lo vide, gli diagnosticò la sifilide terziaria. Quando si recò dal De Amicis l'infermo era assalito anche da fortissimo dolore di testa localizzato nella regione occipitale; dolore che era più forte la notte e non gli dava requie. Fece una quarantina di iniezioni di sublimato in seguito a cui migliorò notevolmente con i dolori anzidetti. Mentre però il dolore al collo diminuiva, l'irrigidimento del medesimo si manteneva invariato, per cui gli riuscivano penosissimi i movimenti.

Sospesa la cura mercuriale, i dolori sono di nuovo peggiorati; da una quindicina di giorni l'infermo avverte dolori fortissimi sullo sterno e su tutto il torace, massime a sinistra. Il dolore si risveglia al toccamento; a volte avverte dolori acuti come stilettate che si diffondono lungo tutto il braccio sinistro.

Da quest'epoca egli non può alzare assolutamente il braccio sinistro, perchè ai dolori sopra notati è sopraggiunto un impedimento abbastanza notevole con dolorabilità nell'articolazione della spalla di questo lato.

Il cammino è divenuto un po' inceppato; l'infermo in questi ultimi tempi ha sofferto di risvegli dolorifici nelle ossa ed in alcune articolazioni, comprese quelle delle arcate mascellari.

*Esame obbiettivo.* — Individuo di costituzione non molto forte, in istato di nutrizione alquanto scaduta. Plejadi ghiandulari agl'inguini; ghiandule all'epitroclea e nelle regioni laterocervicali.

Richiama l'attenzione la posizione rigida in cui l'infermo tiene tutto il corpo ed in particolar modo il collo e la testa, che è in posizione di immobilità vera; si può flettergli

appena un poco il capo, ma il mento resta molto distante dallo sterno; il capo si estende pochissimo; i movimenti di lateralità sono assolutamente impediti, sicchè quando l'infermo vuole guardare di lato egli è costretto a voltarsi con tutto il corpo.

La motilità del resto della colonna vertebrale dalla seconda metà delle vertebre dorsali sino alle ultime lombari è quasi interamente abolita sia nell'estensione del dorso, sia nei movimenti laterali.

Le articolazioni delle spalle non mostrano i menomi segni di sublussazione nè alcuna alterazione dei capi ossei, la sinistra in particolar modo fissata come in anchilosi: la destra può essere abdotta quasi fino alla posizione del braccio orizzontale; la sinistra assai meno ed il movimento o volontario o impresso passivamente suscita vivo dolore. La rotazione delle spalle in avanti è meglio eseguita di quella indietro, nessun scricchiolio nell'esecuzione di questi movimenti. Attualmente le articolazioni dei gomiti, dei pugni, delle dita sono perfettamente libere, prima ha avuto immobilità parziale dei gomiti.

La mobilità delle anche è anch'essa sensibilmente diminuita, senza che vi fosse deformazione articolare; il ginocchio sinistro dà nei movimenti la sensazione di scricchiolio. Integre le altre articolazioni degli arti inferiori.

Il cammino dell'infermo è alquanto inceppato; l'infermo cammina trascinando leggermente i piedi e con le ginocchia leggermente flesse; la rigidità del segmento superiore del tronco è molto spiccata durante il cammino. L'infermo per raccogliere un oggetto a terra è costretto a piegarsi lentamente sui ginocchi sinchè riesce ad accovacciarsi; la colonna vertebrale si mantiene sempre rigida in questi movimenti.

La palpazione del segmento cervicale della rachide è alquanto dolente, la percussione invece dà vivo dolore. Il palpamento non dimostra nulla di straordinario nelle apofisi spinose e nei legamenti intermedi, che sembrano sani.

La dolorabilità è maggiore nel segmento cervicale e dorsale e proprio fino alla 5ª vertebra inclusiva. Dalla 6ª in poi e nel rimanente delle altre vertebre lombari esiste una discreta dolorabilità, ma molto minore che per le precedenti. La palpazione di questo e del rimanente tratto della colonna vertebrale non lascia scorgere alcuna deformità delle vertebre.

La palpazione delle articolazioni delle spalle suscita, specie a sinistra, vivo dolore, non si avvertono deformità; anche le articolazioni coxofemorali sono leggermente dolenti alla pressione; dolorosa è pure la pressione delle masse muscolari degli arti superiori ed inferiori.

La palpazione sul torace suscita anch'essa vivo dolore, specialmente sullo sterno e sulle costole del lato sinistro. Il toccamento dei muscoli del torace è dolorosissimo.

Salvo la dolorabilità già notata nei muscoli, nelle fasce e nelle ossa la sensibilità è integra dovunque. Reazione elettrica normale.

Notasi leggiera denutrizione dei muscoli della nuca ed anche nelle spalle e nei pettorali.

I riflessi sono leggermente aumentati alle rotule, negli arti superiori invece sono diminuiti.

Per gli altri organi niente di notevole, salvo un catarro diffuso ai bronchi, localizzato soprattutto alle basi (espettorato piuttosto abbondante, broncorroico, fortemente schiumoso; all'esame microscopico e culturale si sono dimostrati in esso numerosissimi bacilli di influenza).

Nelle urine niente di anormale, salvo i caratteri di un'uretrite cronica.

L'infermo durante il suo soggiorno in clinica è stato sottoposto alla cura mercuriale per frizioni ed ha preso dosi abbastanza forti di ioduro di potassio (sino a 100 gocce). Gli è stata applicata anche tela mercuriale sulla nuca. I dolori che al principio erano fortissimi alle spalle, alla nuca, al dorso, sullo sterno e sul torace sono andati man mano diminuendo durante la cura sino a scomparire quasi del tutto alla sua uscita dall'ospedale.

Sono migliorati anche i movimenti del collo specie nella flessione ed estensione; i mo-

vimenti di rotazione invece sono rimasti aboliti. L'infermo conserva ancora lo stato di rigidità del collo, ha un aspetto generale di benessere, è aumentato di 3 kg. di peso.

Durante il soggiorno dell'infermo in clinica è stata eseguita una radiografia del segmento cervicale della colonna vertebrale senza notarvi alcuna anormalità.

### Osservazione III.

Salvatore Lubrano, di anni 27, da Napoli, commesso viaggiatore.

Nessun dato ereditario; una sorella epilettica.

Ammogliato da tre anni; la moglie gode buona salute; nessun aborto, due figli di cui uno è vivente e l'altro è morto di colerina.

Non bevitore; fumatore, non ha abusato della venere.

Si è esposto molto a cause reumatizzanti.

Nessuna malattia venerea.

Non reumatismo articolare, nessun trauma. Ragazzo ha avuto il tifo. All'età di 21 anni ha sofferto di pleurite a destra. Guarigione in 42 giorni.

L'anno scorso ha avuto influenza (brivido febbre per 4-5 giorni, dolore di testa).

L'infermo fa risalire il principio della sua malattia a 6 mesi fa, nella quale epoca egli fu assalito da un dolore all'occipite sul lato sinistro, dolore che si irradiava sino alla regione temporale dello stesso lato. Questo dolore era acutissimo, tanto che gli produceva il pianto, durava 2-3 ore e poi scompariva completamente: la palpazione del punto dolente non aumentava il dolore.

15-16 giorni più tardi cessò il dolore all'occipite; però l'infermo fu assalito da un dolore egualmente forte alla nuca con diffusione sino all'apofisi mastoide del lato sinistro. Questo dolore era continuo e corrispondeva in avanti nella dietrobocca, per modo che l'infermo quando inghiottiva sentiva aumentarsi il dolore.

I movimenti del collo rimasero intanto completamente impediti dalle atroci sue sofferenze; dopo circa una ventina di giorni queste incominciarono a diminuire, ciò nonostante l'inceppamento dei movimenti persistette tal quale, anche quando il dolore era completamente cessato.

Un mese più tardi l'infermo si accorse di un inceppamento straordinario nei movimenti delle arcate mascellari; egli poteva aprire la bocca soltanto per un mezzo centimetro e per cibarsi s'introduceva con grandissimo stento dei pezzettini di pane. Nessun dolore nelle articolazioni mascellari. Dopo circa un mese i movimenti di apertura della bocca migliorarono alquanto.

Essendosi l'infermo applicati dei vescicantini allo scopo di migliorare i movimenti del collo, gli si risvegliarono di botto gli antichi dolori al collo, all'occipite, alla regione temporale sinistra. L'infermo aveva la sensazione come se dal collo gli si tirassero tutti i nervi del capo. Egli aveva un senso di formicolio per tutta la testa. In questa occasione l'inceppamento dei movimenti del collo crebbe a dismisura.

Dopo 7-8 giorni i dolori diminuirono sino a lasciar libero l'infermo per diverso tempo. In questi ultimi giorni l'infermo è stato riassalito dal dolore; questo anzi si è diffuso sino al segmento dorsale della colonna vertebrale.

*Esame obbiettivo.* — Individuo in buono stato di nutrizione, di buona costituzione. Richiama subito l'attenzione la posizione caratteristica del collo; l'infermo sta in rigore si può dire completo del collo, anzi con un certo grado di estensione superiore; fa contrasto la libertà dei movimenti dell'occhio con la immobilità del capo che non segue affatto, neppure menomamente i movimenti degli occhi, sicchè l'infermo è costretto, volendo girare il capo, a girare con tutto il tronco; è la posizione caratteristica del collo tutto di un pezzo.

Il movimento di flessione del capo e del collo può essere portato fino ad un cinque

dita trasverse di lontananza tra il mento ed il petto; tal movimento però va eseguito con notevole lentezza, con evidente sforzo e anche con un po' di dolore.

Il movimento di estensione può essere portato a poco oltre della verticale indietro, ed apponendo le dita sulle apofisi spinose delle vertebre cervicali si nota che le ultime vertebre, in particolar modo le ultime due, sono incapaci di movimento.

Il movimento di flessione laterale destra è limitatissimo, quasi nullo quello verso sinistra. Il movimento di rotazione laterale del capo è assolutamente impossibile. L'esecuzione dei tentativi di movimenti porta un dolore di tutto l'occipite.

Il resto della colonna vertebrale è perfettamente libero in tutti i suoi movimenti.

Esternamente le articolazioni temporomascellari non fanno notare alcuna deformazione, però l'apertura della bocca è limitata in modo che tra gl'incisivi superiori ed inferiori può tenersi una distanza di poco più di un dito trasverso; oltre di tanto è impossibile il movimento. Quest'anchilosi è però adesso assai diminuita, relativamente ad una volta quando non era possibile l'apertura oltre di una semplice fessura.

Tutte le altre articolazioni (spalle, cosce, ecc.) sane nei loro movimenti.

La palpazione della protuberanza occipitale, delle apofisi spinose della colonna vertebrale e sui lati della gronda non fa scorgere alcuna alterazione ossea, nè dà dolore; vi è invece dolore alla palpazione immediatamente al di sotto e posteriormente all'apofisi mastoide di destra. Il resto della colonna vertebrale è perfettamente sano, ossia indolente e di regolare conformazione. Anche indolente riesce la palpazione di tutte le altre articolazioni, eccettuate quelle delle arcate mascellari in cui la pressione diretta riesce dolente.

L'introduzione del dito nella retrobocca riesce difficile, prima per la fessura stretta della bocca e poi per l'ipertrofia delle due tonsille.

La deglutizione è adesso perfettamente libera, mentre prima era molto difficile.

Musculatura del petto e delle spalle alquanto scarna. Tutti gli organi sani.

La sensibilità tattile termica e dolorifica sulla testa e sul collo è integra.

Riflessi normali. Reazione elettrica normale.

L'infermo, che è molto irrequieto, non ha voluto soggiornare a lungo nell'ospedale.

Egli si è però sottoposto a farsi praticare delle iniezioni di tubercolina a scopo diagnostico; furono iniettati la prima volta 3 mgr. di tubercolina vecchia di Kock e la seconda volta addirittura 1 centigr. L'infermo non ha avuto alcuna reazione febbrile, il massimo di temperatura dopo la 2ª iniezione è stato di 37. 3.

Se si esaminano ora attentamente i tre casi qui riportati, si vedrà subito come quello che meglio corrisponde al quadro caratteristico descritto dallo Strümpell sia il primo; in esso noi abbiamo infatti un individuo che non si può dire ancora vecchio, senz'alcun precedente ereditario, affetto da rigidità completa della colonna vertebrale con anchilosi nelle articolazioni delle cosce e impedimento notevole delle articolazioni scapolo omerali.

Le piccole articolazioni erano perfettamente integre in questo infermo, nè mai furono affette da alcuna alterazione (rossore, gonfiore), che facesse pensare all'esistenza di un reumatismo cronico pregresso. Sulla colonna vertebrale e sulle altre articolazioni non esisteva del resto alcuna deformità ossea, come si riscontrano nei casi ordinarì di reumatismo

I fatti dolorifici, se furono abbastanza imponenti al principio della malattia, erano ridotti di molto al momento dell'osservazione; si suscitava difatti dolore sulla colonna vertebrale solo palpando fortemente; anche le altre articolazioni impegnate (arcate mascellari, cosce, spalle), erano dolorose nei bruschi movimenti.

Abbiamo dunque nel nostro caso un'affezione diffusasi sulle articolazioni

vertebrali e sulle grandi articolazioni; esiste però una particolarità abbastanza notevole, che avrò agio di rilevare anche in prosieguo: la compartecipazione al processo delle articolazioni mascellari in cui esiste lieve anchilosi con motilità considerevolmente ridotta.

L'inizio della malattia si è anzi verificato nel nostro infermo appunto in queste articolazioni, che furono le prime ad essere assalite da dolori abbastanza violenti; i dolori si diffusero dopo un certo tempo alla nuca e di là scesero sino alle articolazioni sacroiliache e coxofemorali. Abbiamo avuto perciò un processo ad inizio superiore, differentemente da ciò che hanno osservato gli altri autori nei loro casi che erano tutti a decorso ascendente.

A molti sembrerà strano che in questo caso, con un processo anchilosante così sviluppato della colonna vertebrale non si siano avuti disturbi nervosi spiccati. Le sensibilità erano difatti perfettamente integre, solo i muscoli del dorso erano alquanto denutriti, forse più per il mancato esercizio muscolare che per un'atrofia di origine nervosa. Quest'assenza di disturbi nervosi imponenti rende più caratteristico il caso studiato, e lo riavvicina sempre più al tipo di malattia descritto dallo Strümpell in cui i disturbi nervosi sono rarissimi e quasi sempre assenti.

Nel nostro caso si ebbero pure a notare dolori abbastanza tormentosi nel principio della malattia; questi dolori benchè grandemente diminuiti all'epoca della nostra osservazione esistevano tuttavia. Nei casi dello Strümpell i sintomi dolorifici furono invece più modici; essi erano però in rapporto con il decorso della malattia, che nel nostro caso fu più rapido, più lungo invece nei casi dello Strümpell.

Abbastanza facile riesce la diagnosi differenziale, che a me sembra si debba fare anzitutto con l'artrite deformante. In questo caso, come è già detto, non esiste alcun sintoma che si possa riferire a reumatismo; dobbiamo quindi o escludere completamente che si fosse trattato di reumatismo cronico, o per lo meno ammettere che in questo caso il reumatismo si fosse esplicato con sintomi del tutto differenti da quelli così caratteristici che si riscontrano in ogni caso banale di reumatismo cronico (gonfiore, rossore delle articolazioni, con speciale preferenza nelle piccole articolazioni, deformità ossee, idrarto, ecc.).

Di artrite deformante non è qui il caso di parlare; mancano le deformità ossee caratteristiche. Non credo che si possa parlare di irrigidimento senile della colonna vertebrale, sia perchè l'infermo non era vecchio, sia per la compartecipazione al processo anche di altre articolazioni.

Con le cifosi senili il nostro caso non ha nulla di comune; com'è detto nell'esame obbiettivo l'incurvamento della spina dorsale era abbastanza modico, e maggiormente pronunziato nel segmento cervicale.

Per ciò che riguarda l'anamnesi del nostro infermo noi non troviamo remotamente nulla che giustifichi la malattia. L'infermo non ha sottoposto la sua colonna vertebrale alle dure fatiche di coloro che trasportano pesi importanti sulla nuca; non è raro difatti osservare nei facchini ed in altri operai una spondilite deformante ed ossificante con sparizione della sostanza cartilaginea inter-

vertrabile, con esostosi e molte volte con una perfetta ossificazione delle diverse vertebre fra di loro.

Nell'anamnesi prossima troviamo un primo dato importantissimo per ciò che riguarda l'etiologia della malattia: il trauma sulla regione cervicooccipitale, trauma che produsse una ferita lacero-contusa con consecutiva suppurazione; quest'ultima, non essendo stata curata antisetticamente, ebbe una durata abbastanza lunga.

Certamente il trauma ha avuto una parte importante nell'origine della malattia; ma oltre che al trauma, a me sembra che si debba dare una certa importanza anche alla suppurazione prodottasi sulla ferita, suppurazione che avrebbe potuto contribuire a far sorgere uno stato d'infiammazione cronica dei legamenti vertebrali. Nè questa mia ipotesi può sembrare arrischiata dal momento che si sono osservate spesso delle artriti prodotte da infezioni, e che modernamente si dà grande importanza ai microrganismi piogeni nell'etiologia del reumatismo (Mircoli).

E che vi fosse un certo risentimento da parte della colonna vertebrale lo prova il fatto che, sin dall'epoca della caduta, l'infermo provava un senso di stiramento lungo tutta la spina, sensazione che si diffondeva lungo gli arti inferiori sino ai calcagni, esacerbandosi quando l'infermo tentava di eseguire qualche sforzo durante il lavoro.

Mentre però l'infermo poteva dirsi quasi guarito dalle conseguenze del trauma, sopraggiunsero cause reumatizzanti e forti trapazzi, subiti nello spegnere un incendio.

Si potrebbe non tener conto del trauma e far cominciare addirittura da quest'epoca l'anamnesi prossima della malattia. Se però la causa immediata fu il secondo fattore, non si può assolutamente mettere da parte l'idea che il trauma con la consecutiva suppurazione avessero stabilito nella colonna vertebrale uno stato di notevole predisposizione.

(*Continua*).

---

III.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Pisa
diretto dal Prof. A. MAFFUCCI

# Ricerche istologiche e sperimentali sulla distruzione e rigenerazione del parenchima splenico nelle malattie d'infezione

per il Dott. ALBERTO MICHELAZZI, Aiuto.

(*Continuazione e fine, vedi fascicolo 7*).

## CONSIDERAZIONI.

Esaurita l'esposizione dei miei esperimenti eseguiti sui cani e sui conigli, e delle mie osservazioni eseguite sull'uomo, debbo ora fare ad essi seguire una serie di considerazioni, onde poter dare un'interpretazione il più possibilmente esatta, a tutti quei fatti che nelle mie ricerche ho avuto luogo di osservare. Innanzi però di venire alla discussione dei fatti da me osservati al reperto istologico delle milze dei cani, dei conigli, e dell'uomo, da cui si rilevano le diverse fasi che la milza attraversa per rigenerarsi dopo un'infezione, accennerò rapidamente al modo di comportarsi del bacillo del carbonchio nell'organismo del cane. Come appare dall'esposizione delle mie esperienze, io ho fatto per ciascun esperimento eseguito sul cane, culture in gelatina per infissione, dal sangue e dai diversi organi dell'animale, onde poter conoscere se il bacillo del carbonchio era ancora vivente nell'organismo all'epoca dell'uccisione dell'animale stesso. Ma se le culture in gelatina sviluppandosi mi dicevano che il bacillo era ancora vivente, non mi determinavano però il grado di attenuazione che esso aveva subito, nel suo passaggio attraverso ad un organismo all'infezione carbonchiosa poco favorevole, qual'è quello del cane. Feci allora ad una serie di cavie innesti di piccoli pezzi di organi di ciascun cane, nel cellulare sottocutaneo addominale, ed ho potuto avere in tal modo la prova diretta che il bacillo del carbonchio, innestato nel torrente della circolazione del cane, mantiene tutta la sua attività patogena fino a dieci giorni dopo l'innesto. Le cavie infatti innestate con organi di cani, come appare dai primi sei esperimenti, sono morte tutte quante a differenti periodi di tempo col caratteristico edema gelatinoso, ed i preparati fatti dall'essudato e trattati col metodo di Gram, mi hanno rivelato tipico il bacillo del carbonchio. Dall'essudato gelatinoso delle cavie ho fatto pure placche di isolamento in serie, le quali mi hanno dato sviluppo minore o maggiore di colonie a seconda del minore o maggior periodo di tempo che il cane era restato in vita dopo l'iniezione.

Nei susseguenti esperimenti ho continuato ad innestare alle cavie frammenti di organi di cani carbonchiosi, onde provare se mi era possibile rivelare accidentalmente la presenza del bacillo del carbonchio ancora virulento anche in cani da molto tempo innestati. In questi ulteriori innesti alle cavie, mi è occorso di notare casualmente un fatto che usciva fuori dalla linea generale dei miei esperimenti, e che io ho preso a studiare, onde poterne dare una possibile interpetrazione. Nell'esperimento 8° come nei precedenti, io ho innestato le cavie con milza, fegato, e rene del cane carbonchioso, per rivelare la presenza del bacillo del carbonchio, e saggiarne la virulenza. Ho infatti avuto nelle cavie lo sviluppo graduale di un tipico edema gelatinoso intorno al luogo d'innesto, e dopo sei giorni è morta la cavia innestata con rene. Dall'essudato ho fatto come nei precedenti esperimenti, preparati col metodo di Gram, e con sorpresa non ho pututo riscontrare al microscopio la presenza nei preparati stessi di alcun bacillo del carbonchio. Le placche d'isolamento fatte con ogni cautela dall'essudato della cavia, e mantenute per molti giorni alla temperatura di 22° sono rimaste completamente sterili. In capo ad 8 giorni, è morta la cavia innestata con milza del cane, presentando essa pure il solito caratteristico edema della parete addominale; tanto i preparati dall'essudato quanto le placche d'isolamento, mi danno come nel caso precedente resultato completamente negativo. La cavia innestata con fegato presenta nei primi giorni forte edema di tutta la parete addominale e forte abbattimento; consecutivamente l'edema diminuisce, fino a scomparire completamente dopo 12 giorni dall'innesto. Nell'esperimento 7° pure, le cavie innestate con organi di cane carbonchioso muoiono con edema gelatinoso, e la ricerca microscopica del bacillo del carbonchio, e le placche d'isolamento, danno risultati completamente negativi. Quale l'interpetrazione del fatto? Le culture precedentemente fatte dagli organi e dal sangue dei due cani innestati con carbonchio, erano rimaste completamente sterili. Le cavie dell'esperimento 8° innestate con rene e con milza del cane, dopo aver reagito fortemente all'innesto, come lo dimostra il forte edema gelatinoso, con tutti i caratteri dell'edema carbonchioso, sono morte, senza che fosse possibile rilevare coi mezzi che abbiamo a nostra disposizione, il bacillo del carbonchio nell'essudato. Negli organi dei cani innestati di recente con forti dosi di carbonchio, ed in cui si è avuta la completa distruzione del microbio, resta forse una sostanza fortemente tossica, prodotta e dalle secrezioni del microbio nella sua permanenza nell'organismo del cane, e dal consecutivo disfacimento del microbio stesso, capace di riprodurre nelle cavie un quadro clinicamente simile all'infezione carbonchiosa, e dare la morte degli animali per intossicazione generale? Noi sappiamo infatti come una serie di tossine, quali la tetanica, la difterica, e la carbonchiosa tra queste, determinino negli animali dei sintomi clinici e delle lesioni locali, non affatto dissimili da quelle che siamo usi a riscontrare nelle rispettive infezioni tetanica, difterica, carbonchiosa. Ho allora, seguendo questo concetto, continuato ad innestare piccoli frammenti di organi dei cani di esperimento alle cavie, onde poter conoscere se nelle consecutive esperienze si verificasse quello da me osservato negli esperimenti 7° ed 8°.

Nell'esperimento 9° infatti, il cane è stato ucciso dopo 16 giorni dell'innesto; le culture fatte dal sangue e dagli organi del cane, restarono sterili; le cavie innestate con milza e fegato morirono prima dei dieci giorni dall'innesto, e le ricerche con placche d'isolamento e con preparati, riuscirono completamente negative per il bacillo del carbonchio. La cavia innestata con rene dopo aver presentato fortissimo edema gelatinoso della parete addominale guarisce completamente dopo 10 giorni dall'innesto. Questi fatti sono in completo accordo, con quelli da me osservati nel precedente esperimento. Nelle consecutive esperienze, come lo dimostrano i quadri precedentemente riportati, ho avuto sempre resultato negativo dalle culture fatte dagli organi dei cani, e le cavie innestate con tali organi hanno presentato forte edema gelatinoso della parete addominale. Ho quindi potuto riscontrare che anche quando manca nell'organismo nel cane innestato con carbonchio, il bacillo, persiste negli organi del cane stesso una sostanza tossica, capace di dare la morte alla cavia innestata con gli organi del cane. Ho pure constatato che quanto più ci allontaniamo dal momento dell'innesto di carbonchio nel cane, la sostanza tossica che permane negli organi dell'animale non è più capace di uccidere la cavia, ma dà luogo solo ad un edema più o meno forte che gradatamente va riducendosi. A periodi molto più lontani dall'iniezione di carbonchio nel cane, le cavie non risentono quasi affatto dell'innesto degli organi dell'animale, e dopo 42 giorni dall'iniezione nel cane (esperimento XII°) le cavie innestate con questi organi, non reagiscono che con un leggiero infiltramento intorno al luogo d'innesto. Ai fatti che ho osservato, io come già accennai, ho dato l'interpretazione che la morte delle cavie sia dovuta alla tossina carbonchiosa contenuta negli organi dei cani, e che man mano che il cane elimina tale tossina allontanandosi dal momento dell'iniezione, la reazione nelle cavie diminuisce fino a scomparire completamente. A questa mia interpetrazione, potrebbe venir mossa un'obiezione, alla quale con un'altra serie di esperienze io ho cercato di sottrarmi. Esistono nei tessuti animali fisiologici delle tossi albumine, delle basi analoghe agli alcaloidi vegetali, che provengono dallo sdoppiamento degli albuminoidi, e che riescono per l'organismo animale in maggiore o minor grado venefiche. L'edema e la morte delle cavie che io ho visto avvenire nei miei esperimenti, in seguito all'innesto di frammenti di organi di cane carbonchioso sono essi dovuti all'azione della tossina carbonchiosa contenuta negli organi innestati, o non piuttosto all'azione di quelle tossi albumine che si trovano in tutti i tessuti fisiologici? Questa l'obiezione che potrebbe essere mossa. Innanzi tutto nei miei esperimenti ho potuto notare che, come la reazione all'innesto era fortissima in quelle cavie innestate con organi di cani i quali di recente avevano subìto l'iniezione di carbonchio, tale reazione andava diminuendo fino a scomparire completamente, nelle cavie innestate con organi di cane guarito completamente dall'infezione carbonchiosa. Segno evidente questo che le lesioni che nelle cavie si stabiliscono in seguito all'innesto, sono in diretto rapporto col prodotto tossico contenuto negli organi del cane, e che tali organi, ritornati al loro stato fisiologico non determinano nelle cavie, reazione alcuna.

Alcuni sperimentatori poi (Foà, Pellacani, ecc.), hanno potuto sperimental-

mente provare che il succo del fegato, e della milza a preferenza, nello stato normale, iniettato negli animali, non produce di solito alcun inconveniente Nondimeno io ho eseguito una serie di esperimenti di controllo per constatare gli effetti che provocano gli organi di animali sani, innestati ad altri animali. Ho ucciso un cane ben nutrito, giovane, sano, e ne ho tolti gli organi, usando come nei precedenti esperimenti tutte le cautele per mantenere gli organi stessi asettici. Con piccoli pezzi di rene, fegato, milza, della dimensione approssimativa di quelli che innestavo alle cavie nelle antecedenti esperienze, e del peso di circa due grammi, ho innestato sotto la cute dell'addome tre cavie, e con fili completamente sterili ho fatto la sutura della cute, ed applicata una medicatura al collodion. Le cavie non hanno risentito affatto dell'innesto, e dopo alcuni giorni, intorno al piccolo frammento di organo si è formato un tessuto di connettivo, che l'ha completamente incapsulato. Ad altre tre cavie ho innestato sotto la cute il succo di piccoli frammenti degli stessi organi di cani sani, per conoscere se tal succo determinasse reazione alcuna nello cavia. La tecnica seguìta in queste ultime mie esperienze, è stata la seguente: ho preso piccoli pezzi di organi del cane sano, della grandezza approssimativamente doppia di quelli che innestava alle cavie, tenendo conto che una gran parte, circa la metà del pezzo di organo costituito da lacinie, fibre di connettivo, ecc, non poteva venire iniettato. Ho finamente triturato in un mortaio sterile questi pezzi di organi, aggiungendovi pochi cmc. di acqua sterilizzata, ed ho fatto col succo di tali organi un liquido molto corpuscolato, di colorito rossastro; con una siringa Tursini, ho iniettato questo liquido nel cellulare sottocutaneo addominale di tre cavie nella proporzione di circa 5 cmc, per 500 gm. di peso dell'animale. Le cavie non hanno presentato reazione alcuna all'innesto. Le mie esperienze adunque mi dicono che l'edema gelatinoso, e la morte delle cavie, consecutivi all'innesto di organi di cani innestati con carbonchio, e nei quali il bacillo non era in alcun modo più dimostrabile, è evidentemente dovuta ad una sostanza fortemente tossica che permane negli organi dell'animale per un certo tempo anche dopo caduta l'infezione, e che va man mano eliminandosi, quanto più ci allontaniamo dall'inizio dell'infezione stessa. Come la patologia ha largamente dimostrato, la sostanza tossica permane per un tempo più o meno lungo nell'organismo, anche dopo esauritasi un'infezione, e viene ad essere lentamente eliminata per opera delle secrezioni. La permanenza nell'organismo di tale prodotto tossico, ci dà infatti la spiegazione di tutte quelle lesioni tardive, che siamo soliti riscontrare frequentemente in seguito ad un'infezione. Tutti infatti sappiamo quanto siano frequenti le lesioni tardive del sistema nervoso dopo un'infezione, quali le paralisi post-tifiche, post-difteriche, e forse la tabe dorsale stessa spesso trae la sua patogenesi da pregresse intossicazioni. È noto pure quanto frequenti sieno le nefriti tardive in seguito a malattie infettive molteplici, ed a preferenza in seguito alla scarlattina, al morbillo, ecc., quanto frequenti le miocarditi segmentarie d'origine puramente tossica, e che solo tardivamente si stabiliscono. Dimostrato che la sostanza tossica rimane per un tempo più o meno lungo nell'organismo dopo caduta un'infezione, qual'è l'organo in cui più lungamente tale tossina permane?

Alcune esperienze e ricerche in proposito mi autorizzerebbero fin d'ora a venire ad alcune conclusioni su tale argomento; ma non avendo tali ricerche alcuna relazione col presente lavoro, mi riservo di farne l'oggetto di una futura pubblicazione.

Interpretato ora il processo patologico che si svolge nell'organismo del cane in seguito all'infezione carbonchiosa sotto il rapporto del bacillo e della tossina mi restava ad interpretare le lesioni che in seguito a tale infezione si riscontrano nella milza. Nelle infezioni su cui ho sperimentato ho notato che la milza attraversa fasi diverse a seconda del periodo dell'infezione in cui noi la esaminiamo. Il primo effetto dell'infezione carbonchiosa sulla milza dei cani, è nei primi periodi oltre che una congestione fortissima che giunge fino a vere e proprie emorragie, specialmente sotto-capsulari, la comparsa di zone necrotiche più o meno vaste, a preferenza localizzate nella polpa, là dove cioè è il luogo di elezione del bacillo del carbonchio Oltre che nella polpa, zone necrotiche più o meno appariscenti si riscontrano pure nei follicoli, e specialmente nella loro porzione periferica, mentre la centrale spesso si trova quasi completamente rispettata. E ben si comprende, che in un infezione quale quella carbonchiosa, di cui il microbio vegeta nel sangue, le alterazioni maggiori che si riscontrano nella milza debbano trovarsi nella polpa, come quella dove il sistema capillare e lacunare è sviluppatissimo, e dove quindi il bacillo del carbonchio può trovare terreno facile di attecchimento. La degenerazione che si osserva nel follicolo è sempre secondaria, e prodotta in parte dall'azione del prodotto tossico del bacillo; in parte la necrosi peri follicolare è prodotta dalla topografia stessa, del bacillo del carbonchio nella milza. Osservando una milza carbonchiosa infatti, il bacillo si riscontra sempre in grande quantità nella polpa; in minor numero alla periferia del follicolo, ove provoca piccole trombosi bacillari, causa precipua delle necrosi circoscritte alla periferia del follicolo. Quasi mai si riscontra traccia dei bacilli del carbonchio nella porzione centrale del follicolo splenico.

L'alterazione quindi della milza nell'infezione carbonchiosa, si ha inizialmente nella polpa, e secondariamente nel follicolo. Negli stadi inizialissimi dell'infezione, come lo dimostra la ricerca istologica dei miei due primi esperimenti, non troviamo nella milza lesioni caratteristiche e profonde. Le lesioni profonde, classiche dell'infezione carbonchiosa le ho riscontrate nella milza di un cane (esperimento 4°) ucciso dopo tre giorni dall'iniezione nella giugulare, e nella milza di un cane morto (esperimento 5°) dopo 5 giorni dall'iniezione. In questi esperimenti, la ricerca batteriologica, mi ha dimostrato nella milza, la presenza di abbondantissimi bacilli. Nell'esperimento 6° la milza di un cane ucciso dopo dieci giorni dall'iniezione mi dimostrava non più le vaste necrosi da noi riscontrate nei precedenti esperimenti, ma zone piccole circoscritte di pigmento ematico in forma granulare, ed in alcuni punti, grande sfaldamento dell'endotelio dell'arteria centrale, che si mostrava in attiva proliferazione, di aspetto giovane.

Nella polpa si trovavano in discreto numero cellule giganti, alcune delle quali in fase attivamente cariocinetica. Sono questi fatti da me riscontrati, l'inizio di una rigenerazione da parte del parenchima splenico? Innanzi tutto

debbo notare che la ricerca micologica mi aveva dimostrato nelle culture fatte dalla milza scarsissimo e lento sviluppo del bacillo del carbonchio.

L'animale si trovava dunque sempre sotto l'infezione carbonchiosa, ma come ne era indice la bassa temperatura, il peso non fortemente diminuito, la scarsezza dei bacilli rilevata dalle culture fatte dagli organi, tale infezione era prossima a spegnersi completamente. Il prodotto tossico del bacillo del carbonchio ha determinato la degenerazione e il consecutivo sfaldamento dell'endotelio dell'arteria di alcuni follicoli, come le necrosi granulari circoscritte della polpa. La proliferazione dell'endotelio delle arterie in altri punti avvenuta, sta a mio avviso ad indicare lo stimolo portato sulle cellule endoteliali che hanno resistito alla necrosi, da una sostanza tossica sì, ma non più capace di determinare la mortificazione della cellula, ma la sua proliferazione. Identico significato ha a parer mio la presenza nella polpa di cellule giganti; esse non sono l'esponente di una cario inesi cellulare che abbia per scopo la rigenerazione di un organo per bisogno fisiologico bensì una segmentazione nucleare per stimolo tossico; io credo che nel mio esperimento la presenza di cellule giganti non debba altrimenti interpetrarsi da quello che siamo soliti interpetrare la presenza della cellula gigante nel tubercolo, dovuta direttamente allo stimolo della tossina tubercolare sulla cellula. Il primo stadio di rigenerazione della milza dopo l'infezione carbonchiosa, che io ho potuto cogliere nel corso dei miei esperimenti, è quello riscontrato al reperto istologico della milza di un cane ucciso dopo 10 giorni (esperimento 7°). Come abbiamo visto, pure nel precedente esperimento, il cane carbonchioso era stato ucciso alla stessa epoca, dopo 10 giorni cioè, eppure non si riscontrava nella milza traccia di rigenerazione iniziale del parenchima splenico. E ben si comprende come anche in periodi uguali di decorso dell'infezione in differenti animali, possa esser differente lo stadio di distruzione o di rigenerazione che la milza attraversa, e ciò sia in relazione colla differente resistenza organica dell'animale, sia colla sua differente età. Nel corso dei miei esperimenti ho trovato infatti alcune volte, periodi di meno avanzata rigenerazione del parenchima splenico, corrispondere a periodi di tempo molto lontani dall'iniezione del carbonchio nell'animale, e viceversa stati di rigenerazione più avanzata, corrispondere a periodi quasi iniziali dell'infezione. Il primo stadio di rigenerazione del parenchima splenico dopo gravi lesioni in esso indovatesi al seguito di un'infezione, come già ho accennato, è stato da me riscontrato nell'esperimento 7°. La polpa splenica all'osservazione istologica, si mostra come tessuto di aspetto mixomatoso, costituita da maglie larghe, sottili, in differenti sensi incrociantisi, nei punti nodali delle quali si trovano scarse cellule endoteliali. In mezzo a tali maglie esiste un detritus di aspetto granulare, e scarsissimi leucociti. Le cellule endoteliali che si trovano nei punti nodali del reticolo, sono con questo in diretta relazione per mezzo di numerosi prolungamenti. Sia le cellule endoteliali, che il reticolo, sono di aspetto giovane, embrionale.

L'aspetto di tali cellule endoteliali, le quali ad un'esatta osservazione istologica si vedono in rapporto diretto coi filamenti del reticolo, mi conferma nella idea già da altri autori emessa, Frey, Kölliker, His, che cioè il reticolo sia

diretta ed esclusiva filiazione delle cellule endoteliali della milza. Oltre che la polpa di aspetto mixomatoso, ho in questo mio caso trovate disseminate qua e là in mezzo alla polpa stessa, delle speciali neoformazioni ben differenziantisi dal resto della polpa, costituite da poche cellule endoteliali di aspetto fusato riunite da un sottilissimo stroma, e con scarsi leucociti nel mezzo. L'aspetto istologico della milza in questo esperimento, risponde completamente ad una rigenerazione che s'inizia nel suo parenchima, dopo l'infezione carbonchiosa. E tale rigenerazione si inizia seguendo leggi ben definite, che noi possiamo riscontrare studiando lo sviluppo embrionale della milza. La milza subisce la rigenerazione del suo parenchima, con un completo ritorno allo stadio embrionale. Lo stadio di aspetto mixomatoso che in alcuni dei miei esperimenti ho riscontrato, corrisponde, a parer mio, al primo stadio che si osserva nella genesi embrionale della milza. Sappiamo da molteplici ricerche da numerosi autori eseguite su larga scala in specie differentissime di animali, ed a cui io già sommariamente accennai, come inizialmente la milza non si presenti che come un ispessimento del mesenchima, costituito da scarse cellule di aspetto stellato, che si anastomizzano tra di loro per mezzo dei loro prolungamenti, i quali vengono a costituire una serie di maglie, in mezzo alle quali sono contenuti numerosi elementi rotondi. Lo stadio di aspetto mixomatoso in vari casi da me riscontrato nei miei esperimenti, corrisponde esattamente al primo stadio di formazione embrionale della milza. Le cellule stellate tra loro anastomizzantisi per mezzo di numerosi prolungamenti, hanno significato identico delle cellule nodali, da me osservate nei miei esperimenti. Tali cellule non sono che giovani elementi endoteliali irregolarmente disposti in vari punti, e di cui i prolungamenti, intrecciantisi tra di loro, vanno a costituire il reticolo splenico. In mezzo a tali maglie cominciano a comparire degli elementi rotondi, i quali non sono che leucociti, e che moltiplicandosi di numero, insieme alle cellule endoteliali andranno a costituire la polpa splenica adulta. Lo stadio mixomatoso dunque, non è che il primo stadio di formazione embrionale, che la milza attraversa per giungere allo stato adulto; le cellule endoteliali nodali giovani, corrispondono a quelle varietà dal Pouchet studiate nell'embriogenesi della milza, e che egli chiamò *nuclei d'origine.*

Il secondo stadio che la milza attraversa per ritornare dopo un'infezione al suo stato normale, è quello che io per analogia chiamo *stadio di aspetto sarcomatoso.* Tale stadio è stato da me osservato a diversi periodi di tempo nei miei esperimenti, ora più ora meno accentuato, a seconda del periodo di tempo più o meno lungo, corso dall'iniezione di carbonchio nella giugulare degli animali, all'uccisione loro. Così ho potuto riscontrarlo nelle milze di cani uccisi dopo 16, 26, 45 giorni dall'innesto. L'aspetto che la polpa splenica presenta in questo secondo stadio, è quello che io, come ho detto per la sua rassomiglianza, chiamo sarcomatoso fusicellulare. Tale stadio è immediatamente consecutivo a quello mixomatoso, e come questo segue leggi embrionali fisse. Le scarse cellule endoteliali, stellate, osservate nello stadio mixomatoso si moltiplicano, e vengono a prendere l'aspetto fusato, che per quanto di cellula endoteliale giovane, dimostra

nondimeno uno stadio più adulto della cellula stessa. La polpa splenica viene in questo periodo ad essere costituita quasi esclusivamente da tante cellule endoteliali fusate, in certi punti strettamente addossate le une alle altre, e con un reticolo quasi completamente formato. In mezzo a queste cellule si trovano scarsi leucociti, i quali vanno gradatamente aumentando di numero, a misura che lo stadio di rigenerazione della polpa si trova in un periodo più avanzato.

Il 3° stadio che la polpa splenica attraversa per ritornare allo stato normale, è quello che io denomino d'*infiltramento linfoide*. Tale stadio è stato da me riscontrato nella milza di un cane ucciso dopo 2 mesi e 17 giorni dall'iniezione, e, più accentuato, nella milza di un cane ucciso dopo 4 mesi. In questo stadio, l'ultimo che la polpa attraversa per rigenerarsi completamente, le cellule endoteliali hanno perduto quasi completamente il loro aspetto giovane, fusato, e son divenute cellule endoteliali adulte. In pari tempo noi vediamo tra queste cellule endoteliali cominciare a depositarsi una grande quantità di piccoli leucociti, di recente formazione, con protoplasma scarso, i quali vanno a ripristinare completamente l'antica polpa distrutta. Da quali elementi abbiano origine questi giovani leucociti, se realmente si originino dai cosidetti *nuclei d'origine* del Pouchet della polpa splenica, è nel nostro argomento quistione di secondaria importanza. Esposti così i miei concetti sulla rigenerazione della polpa splenica al seguito di un' infezione, debbo ora studiare le diverse fasi che attraversa un'altra parte del parenchima splenico per rigenerarsi, *il follicolo*.

Fin dal decimo giorno dall'iniezione (esperimento 7°) studiando istologicamente una milza di cane, io ho potuto notare delle speciali neoformazioni, quasi completamente separate dal resto della polpa, eccetto che lateralmente, nel qual punto si continuano per una serie di sottili filamenti, e di cellule, colla polpa stessa. Inizialmente tali neoformazioni si mostrano costituite da scarse cellule endoteliali fusate, con una sostanza intercellulare, e scarsissimi elementi linfoidi.

È questo il primo stadio di formazione del nuovo follicolo. Se andiamo a studiare tali neoformazioni in un periodo più avanzato (dopo 28 giorni - esperimento 11°) noi vediamo distintamente al loro centro un piccolo vaso capillare, costituito da piccole cellule endoteliali, fortemente fusate. E questo è il secondo stadio della formazione del follicolo: il piccolo vaso capillare, a sviluppo completo, costituirà l'arteria centrale del follicolo. In un terzo stadio (Vedi fig. 11) si vedono tali neoformazioni lentamente popolarsi di piccoli leucociti prima alla periferia, e consecutivamente al centro. Lo spazio esistente tra il follicolo iniziale e il resto della polpa, che io considero come uno spazio linfatico peri follicolare, va gradatamente diminuendo per il depositarsi in tale spazio di piccoli leucociti (esperimento XV° - Vedi fig. 11) i quali invadendo consecutivamente lo stroma del follicolo iniziale, vanno a porsi tra le cellule endoteliali e nelle maglie del reticolo proprio del follicolo, come io ho potuto osservare nelle milze di cani tenuti in vita due mesi e mezzo dopo l'iniezione.

L'ultimo stadio di rigenerazione del follicolo è costituito dal completo depositarsi di leucociti nel suo stroma (Esperimento XVII° dopo 4 mesi dall'iniezione) e dalla trasformazione delle piccole cellule endoteliali fusate che costituiscono il

capillare centrale, in cellule endoteliali adulte, costituenti l'intima dell'arteria centrale del follicolo. In questa mia serie di esperimenti, io ho visto sempre precedere lo stadio iniziale di rigenerazione nella polpa, e consecutivamente comparire le piccole neoformazioni follicolari. Questo fatto non si discosta per niente dalle leggi che governano lo sviluppo embrionale della milza, e che già ho avuto luogo di ricordare di frequente.

Sappiamo infatti come nello sviluppo embrionale della milza, il primo accenno alla formazione di quest'organo sia dato dal comparire di speciali cellule mesenchimali con lunghi prolungamenti, le quali andranno a costituire le cellule proprie della polpa splenica.

Non è che tardivamente che cominciano a comparire qua e là nella polpa, tra le cellule endoteliali, speciali accumuli di leucociti, ben dimostrabili e molto evidenti specialmente nei pesci nei quali costituiscono la *polpa bianca*, e che nell'uomo costituiscono il primo stadio di formazione del follicolo Malpighiano.

Queste le mie esperienze sui cani, per dimostrare il meccanismo di rigenerazione del parenchima splenico, in seguito alla distruzione sua, per effetto di un'infezione. La seconda serie delle mie esperienze è stata eseguita sui conigli, iniettando loro culture attenuate di tifo in brodo, nella giugulare, ed uccidendo poi gli animali a diversi periodi dell'infezione, onde studiarne istologicamente la milza.

Anche in questa seconda serie di ricerche, ho potuto osservare, per quanto meno manifesti, fatti identici a quelli da me osservati nei cani innestati con carbonchio.

Ho assistito alla distruzione del parenchima splenico per opera del bacillo del tifo, ed ai consecutivi stadi di rigenerazione, della polpa e del follicolo, per ritornare al loro stato normale. A questi diversi stadi non classici come quelli osservati nel cane, credo possa darsi l'identica interpretazione che a quelli osservati nel cane stesso.

Anche di questa seconda serie di esperienze io riproduco alcune figure, tolte dai miei preparati istologici. In una terza ed ultima serie di ricerche, ho infine messo a profitto il reperto istologico di alcune milze di individui morti di tifo, di cui ho avuto luogo di eseguire l'autopsia. Ben si comprende come lo studio della milza di tali individui sia stato per me di straordinaria importanza, poichè ho potuto studiare nell'uomo, diversi fatti da me sperimentalmente riprodotti nel cane e nel coniglio. Ho studiato la completa distruzione della milza (caso II) che si ha nel periodo ulcerativo dell'infezione tifosa. Nel caso IV (individuo con ulcerazioni intestinali guarite, morto poi per paralisi cardiaca) ho potuto notare nella milza speciali ammassi di cellule endoteliali fusate di aspetto giovane, completamente simili a quelle da me notate nelle milze di cani, in via di rigenerazione ed al quale stadio io ho dato il nome di sarcomatoso. Di tratto in tratto nella milza di tale individuo ho pure notato scarse neoformazioni follicolari (vedi figura) con una piccola arteria centrale, e costituite da giovani elementi endoteliali e da leucociti, aventi completa analogia morfologica, con le neoformazioni follicolari da me tanto frequentemente osservate nelle milze dei

cani, e più raramente in quelle dei conigli. Infine nel caso VI ho potuto studiare la milza di un individuo guarito dal tifo, e morto dopo 45 giorni per paralisi cardiaca da degenerazione cerea del miocardio. La milza (Vedi figura XX) è completamente rigenerata, e solo qua e là si trova ancora la polpa con cellule fusate, di aspetto sarcomatoso. La serie delle mie ricerche sull'uomo non ha potuto essere completa, non avendo avuto la possibilità di eseguire un tale numero di autopsie di individui morti a diversi periodi dell'infezione tifosa, da poter presentare una serie ininterrotta di osservazioni, e cogliere così tutti gli stadi che la milza dell'uomo attraversa nella sua rigenerazione. Questo ho fatto sui cani, e in più modeste proporzioni sui conigli; però per quanto scarsi sieno stati i casi sull'uomo, ho potuto constatare al reperto istologico, alcuni dei più importanti stadi completamente simili a quelli da me osservati nel corso delle mie esperienze sugli animali. Nelle esperienze sui cani ho ancora potuto determinare con precisione il momento in cui s'inizia la rigenerazione della milza. Come i primi miei esperimenti dimostrano, io non ho visto mai principio di rigenerazione, durante il periodo che nell'organismo del cane era ancora dimostrabile la presenza del bacillo del carbonchio. La rigenerazione comincia quando il bacillo è distrutto, tale rigenerazione è però inizialissima nei primi periodi quando l'esperiente sulle cavie mi dimostravano che nell'organismo del cane era ancora accumulata una quantità di sostanza tossica. La rigenerazione classica del parenchima splenico è stata da me riscontrata nei periodi in cui l'esperienza sulla cavia mi dimostrava la mancanza di sostanza tossica nell'animale. Concludendo posso dire che non s'inizia rigenerazione della milza fino a che persista il germe di un'infezione nell'organismo; che comincia anche quando piccole quantità di sostanza tossica persistono ancora nell'organismo stesso, che raggiunge il suo più classico stadio, quando anche il prodotto tossico è completamente eliminato dall'organismo.

Le ultime mie ricerche sono state quelle eseguite sull'ematopoiesi splenica, e sul dosaggio dell'emoglobina del sangue splenico. Gli apparecchi di cui mi sono servito per queste mie ultime ricerche sono stati il contaglobuli di Hayem-Nachet per l'esame della parte corpuscolare e l'emometro di Fleisch per il dosaggio dell'emoglobina. Nel corso delle mie osservazioni, ho potuto notare come la funzione ematopoietica fosse completamente abolita sì nei cani che nei conigli, nel periodo acuto delle infezioni carbonchiosa e tifica, quando nella milza si erano stabilite lesioni più o meno gravi in seguito alle infezioni.

L'abolizione della funzione ematopoietica mi veniva indicata dall'esame del sangue carotideo e dall'esame del sangue splenico. Il sangue splenico infatti non superava mai in ricchezza globulare il sangue arterioso. E noi sappiamo come la maggior parte degli autori abbiano potuto accertare la funzione ematopoietica della milza, coll'osservare costantemente la maggior ricchezza del sangue splenico in globuli rossi, rispetto al sangue del circolo generale.

Gradatamente ho visto ricomparire tale funzione ematopoietica, fino ad essere completamente ripristinata, a misura che nel parenchima splenico si andava svolgendo il processo di rinnovellamento cellulare, già da me studiato e discusso.

Ho potuto osservare la funzione ematopoietica completamente ritornata nei suoi limiti fisiologici negli esperimenti 16° e 17° nei cani, nei quali esperimenti il reperto istologico della milza mi aveva dimostrato la completa rigenerazione del tessuto splenico. È col completo rinnovellamento degli elementi del parenchima splenico che coincide adunque il ritorno della sua più spiccata e meglio accertata funzione fisiologica, qual'è quella ematopoietica.

Gli esperimenti sui conigli pure mi hanno dimostrato (esperimento 4° e 6°) il ritorno della funzione ematopoietica della milza, corrispondente alla rigenerazione completa dell'organo.

L'ultima ricerca che ho eseguita sul sangue splenico, è stato il dosaggio dell'emoglobina. Ho potuto osservare come l'emoglobina diminuisce notevolmente nel sangue splenico di animali con le infezioni in atto. A misura che nell'organismo animale andava spegnendosi l'infezione, e che contemporaneamente si iniziava il processo di rigenerazione del parenchima splenico, il tasso dell'emoglobina è andato gradatamente aumentando. Così da 8.5 °/₀ d'emoglobina, dose osservata nei primi esperimenti sui cani, quando l'infezione era ancora al suo inizio, ho potuto notare un graduale aumento fino a 9.2, 9.5 per cento (esperimento 16 e 17 sui cani), tasso molto prossimo a quello da molti stabilito per il sangue del cane e che varia da 9.7 a 10.2 Similmente nei conigli dal tasso emoglobinico di 5.7 per cento ottenuto nel 1° esperimento e da quello di 6 3 ottenuto nel 2° esperimento, osservato nei primi giorni dell'infezione tifosa, ho potuto in periodi molto lontani, dall'inizio dell'infezione (dopo un mese, esperienza 6ª), osservare un tasso di 7.8 per cento d'emoglobina, quasi ritornato nei limiti fisiologici, stabiliti per questo animale dalla fisiologia, varianti tra il 7 5 e 9.5 per cento. A questo ritorno allo stato fisiologico della emoglobina e della parte corpuscolata del sangue corrispondeva un reperto istologico della milza dell'animale, di completa rigenerazione cellulare.

Dai risultati ottenuti nel corso di tutte queste mie esperienze vengo alle conclusioni seguenti:

I. Il bacillo del carbonchio nel cane, conserva fino al decimo giorno dall'innesto proprietà fortemente patogene.

II. Distrutto nel cane il bacillo del carbonchio, resta negli organi dell'animale una sostanza fortemente tossica, prodotta dal disfacimento del microbio, e dalle sue secrezioni, capace di uccidere una cavia, quando ad essa si innestino frammenti di organi del cane.

III. Tale prodotto tossico va lentamente eliminandosi dagli organi del cane, ed in periodi alquanto lontani dall'infezione, determina reazione caratteristica nella cavia, senza determinarne la morte. In periodi molto lontani dall'infezione gli organi del cane carbonchioso non hanno più il potere di uccidere le cavie col loro prodotto tossico, e dopo un mese e mezzo non determinano col loro innesto alla cavia, alcuna lesione nell'animale.

IV. Tale potere tossico degli organi dell'animale è dovuto alle tossine batteriche in essi contenute, e non già alle tossi-albumine che siamo soliti riscontrare negli organi di animali sani.

V. La lunga permanenza nell'organismo animale di una sostanza tossica dopo esaurita un'infezione, ci spiega la patogenesi di molte malattie che si iniziano molto tempo dopo un'infezione, e di cui il più delle volte ci sfugge la causa determinante.

VI. La milza nel corso dell'infezione carbonchiosa o tifosa sia nell'uomo che negli animali, subisce una necrosi dei suoi elementi fissi e un alterazione necrobiotica del rispettivo reticolo, e degli elementi linfoidi nello stesso contenuti, ora a focolai, ed ora sotto forma diffusa e tra le diversi parti della milza, la polpa e la periferia dei follicoli sono quelli più presi dal processo necrobiotico.

VII. La milza subisce una completa rigenerazione dei suoi elementi distrutti dal virus carbonchioso e tifico. Tale rigenerazione comincia prima nella polpa e poi nel follicolo. La rigenerazione si opera seguendo il meccanismo di formazione embrionale, che governa la genesi della milza.

VIII. La rigenerazione della polpa si fa attraverso a tre stadi che io chiamo 1° di aspetto mixomatoso, 2° di aspetto sarcomatoso fusicellare, 3° d'infiltramento linfoide.

IX. La rigenerazione del follicolo è posteriore a quella della polpa, e segue essa pure leggi embriogenetiche ben definite.

X. La rigenerazione della milza non si inizia quando in essa esiste ancora la presenza del bacillo.

XI. Si ha inizio di rigenerazione anche quando nella milza esiste una piccola quantità di prodotto tossico.

XII. La rigenerazione è classica, quanto tutto il prodotto tossico è eliminato dall'organismo.

XIII. Colla distruzione del parenchima splenico in seguito ad una infezione, si ha l'abolizione della funzione ematopoietica della milza, e la diminuzione dell'emoglobina del sangue splenico.

XIV. Colla graduale rigenerazione del parenchima splenico coincide il graduale ripristinamento della funzione ematopoietica, fino a giungere allo stato normale avvicinandosi, o meglio seguendo il parenchima splenico, le fasi ematopoietiche della milza embrionale.

XV. Col rigenerarsi del parenchima splenico, coincide l'aumento dell'emoglobina contenuta nel sangue splenico.

Ringrazio vivamente il prof. Maffucci mio maestro, il quale si è interessato a queste mie ricerche, con il suo autorevole consiglio.

---

## SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

Fig. 1. Milza di cane ucciso dopo 5 giorni dall'innesto:
*a*) zolle di pigmento ematico;
*b*) fasi emorragiche nella polpa per l'enorme congestione. Zeiss, ob. D, oc. 3.

Fig. 2. Milza di cane ucciso dopo 3 giorni dall'innesto:
*a*) arteria centrale del vecchio follicolo con endoarterite;
*b*) zona periferica del follicolo con necrosi granulare;
*c*) zona centrale del follicolo più rispettata dalla necrosi;
*d*) polpa in degenerazione granulare. Zeiss, ob. C, oc. 2.

Fig. 3. Milza di cane ucciso dopo 10 giorni dall'innesto:
*a*) trabecola;
*b*) polpa;
*c*) primo stadio del nuovo follicolo;
*d*) reticolo del follicolo di aspetto granulare. Zeiss, ob. D, oc. 3.

Fig. 4. Milza di cane ucciso dopo 15 giorni dall'innesto.
*a*) polpa con reticolo ridotto allo stato granulare;
*b*) capillare centrale di un nuovo fcllicolo, contenente leucociti;
*c*) follicoli di neoformazione allo stadio iniziale. Zeiss, ob. D, oc. 3.

Fig. 5. Milza di cane ucciso dopo 16 giorni dall'innesto.
*a*) spazio linfatico perifollicolare;
*b*) giovane follicolo quasi esclusivamente costituito da giovani cellule endoteliali fusate. Zeiss, ob. D, oc. 3.

Fig. 6. Milza di cane ucciso dopo 21 giorni dall'innesto:
*a*) detritus granulare;
*b*) piccolo capillare del nuovo follicolo. Zeiss, ob. D, oc. 3.

Fig. 7. Milza di cane ucciso dopo 21 giorni dall'innesto:
*a*) polpa allo stadio di aspetto mixomatoso;
*b*) stadio iniziale del nuovo follicolo con reticolo di aspetto granulare, e scarse cellule endoteliali;
*c*) spazio linfatico perifollicolare;
*d*) continuazione del follicolo colla polpa, per mezzo di un reticolo sottilissimo e di scarsi elementi. Zeiss, ob. D, oc. 3.

Fig. 8. Milza di cane ucciso dopo 10 giorni dall'innesto:
*a*) trasformazione granulare del reticolo;
*b*) Inizio del nuovo reticolo, formato direttamente dalle cellule endoteliali. Koristka, ob. 8, oc. 3.

Fig. 9. Milza di cane ucciso dopo 10 giorni dall'innesto:
*a*) cellula in cariocinesi;
*b*) cellula gigante;
*c*) reticolo in trasformazione granulare. Koristka, ob. immers. omog., oc. 3.

Fig. 10. Cane ucciso dopo mesi 2 1/2 dall'innesto:
*a*) polpa splenica costituita da giovani cellule endoteliali fusate, di aspetto sarcomatoso;
*b*) piccoli ammassi di leucociti nella polpa. Koristka, ob. 8, oc. 3.

Fig. 11. Cane ucciso dopo mesi 2 1/2 dall'innesto:
*a*) polpa e reticolo ritornati allo stato normale;
*b*) arteria centrale del nuovo follicolo;
*c*) reticolo del follicolo riformato completamente;
*d*) stadio d'infiltrazione leucocitica alla periferia del follicolo;
*e*) spazio linfatico perifollicolare, quasi completamente scomparso per il depositarsi degli elementi linfoidi. Zeiss, ob. D, oc. 2.

Fig. 12. Milza di cane ucciso dopo mesi 2 1/2 dall'innesto:

*a*) vecchi follicoli;

*b*) piccoli follicoli di neoformazione a piccolo ingrandimento. Zeiss, ob. A, oc. 2.

Fig. 13. Milza di cane ucciso dopo 4 mesi dall'innesto:

*a*) Nuovo follicolo, completamente formato, visto a piccolo ingrandimento;

*b*) cellula gigante nella polpa. Zeiss, ob. C, oc. 2.

Fig. 14. Milza di coniglio ucciso dopo 8 giorni dall'innesto:

*a*) zolle di pigmento ematico nella polpa, e corpuscoli rossi in via di distruzione;

*b*) piccole necrosi granulari, circoscritte nella polpa. Zeiss, ob. D, oc. 3.

Fig. 15. Milza di coniglio ucciso dopo 10 giorni dall'innesto:

*a*) inizio di un follicolo di nuova formazione, costituito quasi esclusivamente da cellule endoteliali fusate, in mezzo alle quali cominciano a depositarsi scarsi leucociti;

*b*) zone di degenerazione granulare nella polpa. Koristka, ob. 8, oc. 3.

Fig. 16. Milza di coniglio ucciso dopo 15 giorni dall'innesto:

*a*) follicolo di neoformazione in uno stadio di sviluppo più avanzato del precedente, con numerosi piccoli leucociti;

*b*) arteria centrale con cellule endoteliali nel suo lume;

*c*) polpa con reticolo in via di rigenerazione. Zeiss, ob. C, oc. 3.

Fig. 17. Milza di tifoso, morto tra la 2ª e la 3ª settimana di malattia (periodo ulcerativo):

*a*) zolle di pigmento sanguigno;

*b*) piccole zone necrotiche granulari nella polpa;

*c*) globuli rossi in via di distruzione. Zeiss, ob. D, oc. 3.

Fig. 18. Milza di tifoso morto nel periodo ulcerativo:

*a*) follicolo completamente necrosato;

*b*) arteria centrale del follicolo trombosata. Koristka, ob. 8, oc. 3.

Fig. 19. Milza di individuo guarito dall'infezione tifica, e morto per paralisi cardiaca:

*a*) piccolo follicolo di nuova formazione, infiltrato di leucociti, e con scarse cellule endoteliali di aspetto fusato;

*b*) reticolo non ancora rigenerato completamente. In alcuni punti conserva ancora l'aspetto granulare. Zeiss, ob. D, oc. 3.

Fig. 20. Milza di individuo guarito dall'infezione tifica, e morto per paralisi cardiaca:

*a*) polpa con grande quantità di piccoli leucociti, e scarse cellule endoteliali fusate;

*b*) cellule giganti nella polpa.

Fig. 21. Milza di individuo guarito dall'infezione tifica, e morto per paralisi cardiaca:

*a*) follicoli quasi completamente rigenerati.

*b*) inizio dei nuovi follicoli. Zeiss, ob. A, oc. 3.

Fig. 22. Embrione di pollo. Genesi della milza:

*a*) foglietto peritoneale;

*b*) cellule mesenchimali da cui trae origine il tessuto splenico;

*c*) vena sotto intestinale dalla quale si inizia la circolazione lacunare splenica;

*d*) muscolo dello stomaco;

*e*) cavità dello stomaco. Zeiss, ob. D, oc. 2.

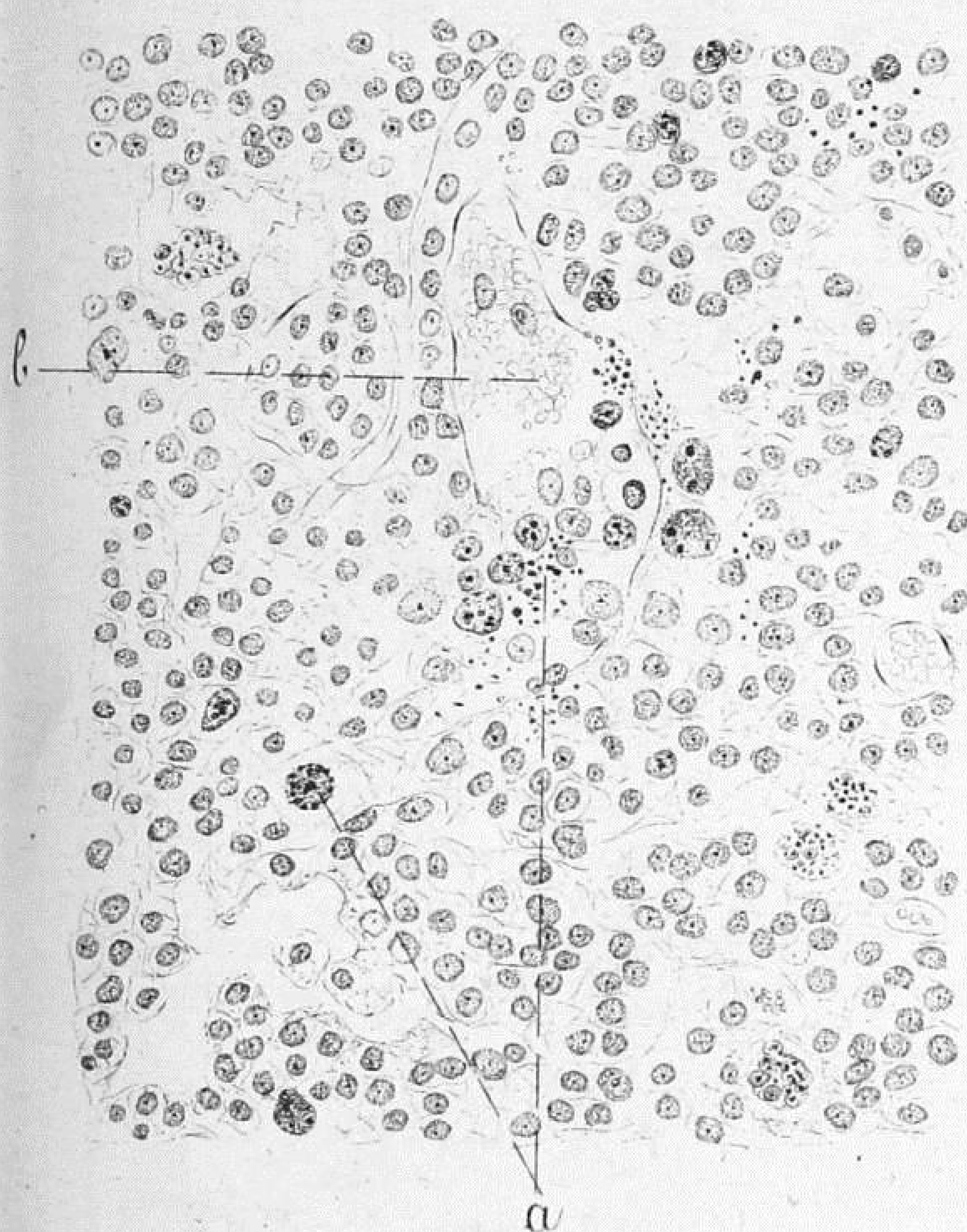
---

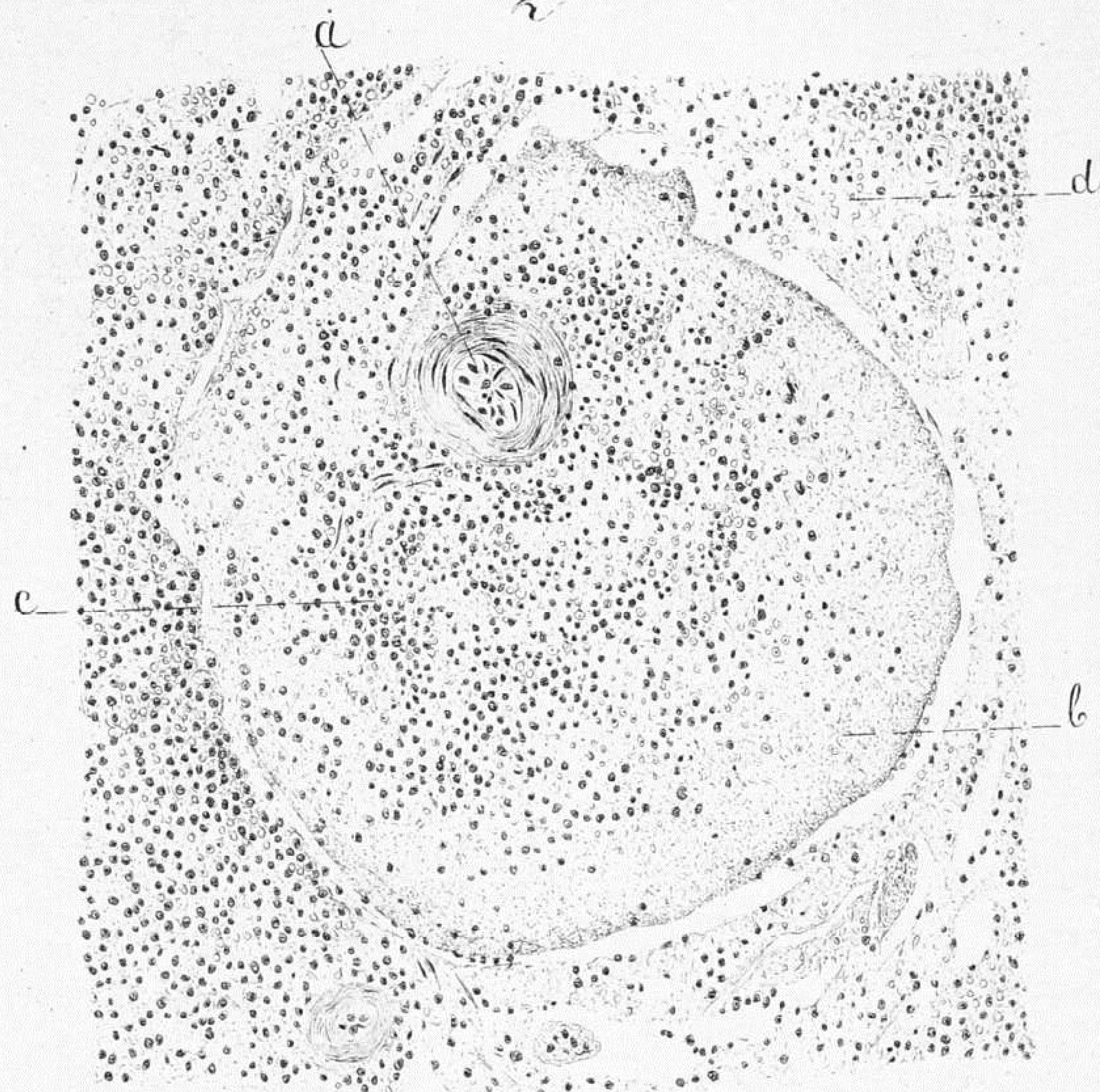
## BIBLIOGRAFIA.

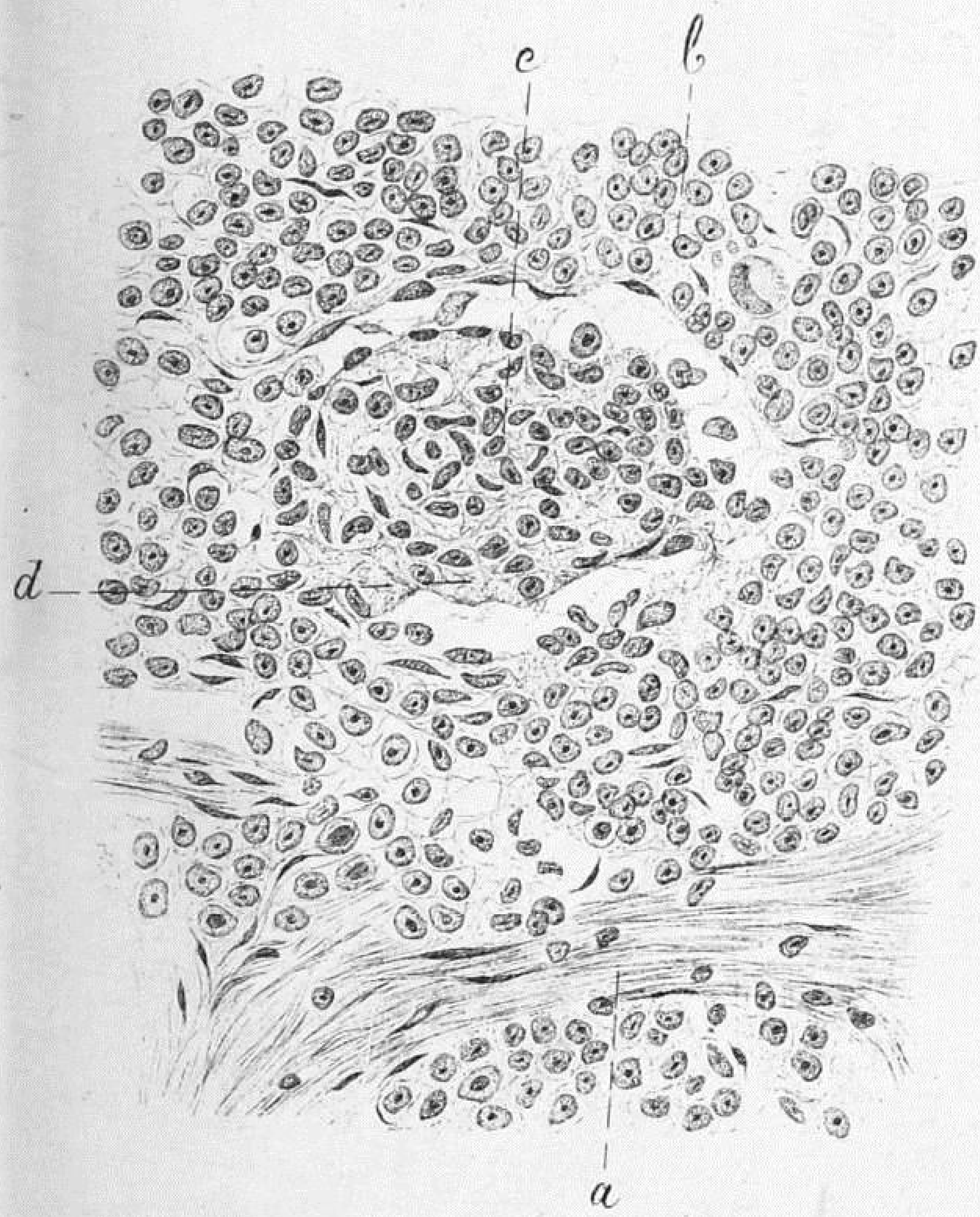

1. Zambeccari. — *Esperimenti intorno le diverse viscere tagliate a diversi animali viventi.* Firenze 1680.
2. Philipeaux. — C. R. de l'Acad. des Sciences, séance 18 mars 1860.
3. Peyrani. — Ibid., séance du 25 novembre 1861.
4. Tizzoni e Fileti. — *Sulla funzione ematopoietica della milza.* Atti della R. Accad. dei Lincei. Serie III, Vol. X.
5. Tizzoni. — *Sulle milze accessorie, e sulla neoformazione della milza per processi patologici della milza primaria.* Atti della R. Accad. dei Lincei, III Serie, Vol. XIII.
6. Foà. — *Contribution à l'étude physiologique de la rate.* Lo sperimentale. Firenze, settembre 1883.
7. Eternod. — Revue médicale de la Suisse. 1888, N. 1, 15 janvier.
8. Foà. — *Contribution à l'étude de la physiopath. de la rate.* Lo sperimentale. Firenze, settembre 1883.
9. Griffini e Tizzoni. — *Studio sperimentale sulla riproduzione parziale della milza.* R. Accad. dei Lincei, 17 giugno 1883.
10. Krebsbach. — *Ueber die Regeneration der Milz.* Inaug. Dissertation. Bonn, 1889.
11. Ceresole. — *De la régénération de la rate chez le lapin.* Beiträge zur pathologischen Anatomie, ecc., von Ziegler. XVIII. Band, 3 Heft., 1895.
12. Maffucci. — *Sulla patologia del peritoneo.* Mov. medico chirurgico, Anno XV, fascicolo 4°, 1883.
13. Tedeschi. — *A proposito di un caso di milze soprannumerarie.* Comunicazione fatta alla Soc. dei medici di Cagliari, nella seduta del 2 giugno 1897.
14. Albrecht. — *Ein Fall von sehr zahlreichen über das ganze Peritoneum versprengten Nebenmilzen.* Beiträge zur path. Anat., ecc., von Ziegler. XX. Band, Heft 3, 1896.
15. Maffucci. — *Nota preventiva sulla rigenerazione del parenchima della milza nei morbi infettivi.* Il movimento medico chirurgico. Napoli, Anno XV, fasc. 6, 1883.
16. Birch-Hirschfeld. — Lehrb. der path. Anatomie. Bd. 2, S. 143.
17. Ziegler. — Lehrb. der path. Anatomie. 8, S. 33.
18. Sokoloff. — Wirchow's Archiv. Bd. 66, Heft 2.
19. Ehrlich. — Charité-Annalen, 1884.
20. Ponfick. — *Ueber Hämoglobinurie und ihre Folgen.* Verandl. d. Congr. f. inn. Med., p. 205.
21. Orth. — Lehrbuch der spec. path. Anat. 1, 599.
22. Rivalta. Il Policlinico. Anno 1894, pag. 316.
23. Maffucci. — *Sulla distruzione e rigenerazione del parenchima delle glandule linfatiche.* Il movimento medico chirurgico. Anno XV, fasc. 6, 1883.
24. Ribbert. — *Ueber Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen.* Beiträge zur pathologischen Anatomie, ecc., redigirt von Ziegler. VI. Bd., 3 Heft, 1889.
25. Köllicker. — Phis. med. Gesell., 1893.
26. Phisalix. — *Recherches sur l'anatomie et la phisiologie de la rate chez les ichthyohsides.* Paris, 1885.
27. Maurer. — *Die erste Anlage der Milz, und das erst Auftreten von lymphatischen Zellen bei Anphibill.* Morphologisches Jahrbuch, 16. Bd., 1 Hft, Juni 1890.
28. Laguesse. — *Recherches sur le développement de la rate chez les poissons.* Journal de l'Anatomie ed de Phisiologie, 1890.
29. Malassez e Picard. — Comptes rendus, 1874, f. 4, XXIX.
30. Bizzozero e Salvioli. — Moleschott's Unters., f. XII.
31. Tizzoni. — Archivio di scienze mediche. Vol. 5, 1882.
32. Laudembach. — *La fonction hémopoëtique de la rate.* Archives de phisiologie fondées par Brown Sequard, 1896-97.
33. Michelazzi. — *Contributo allo studio della Fisiopatologia della milza.* Pisa, 1898.

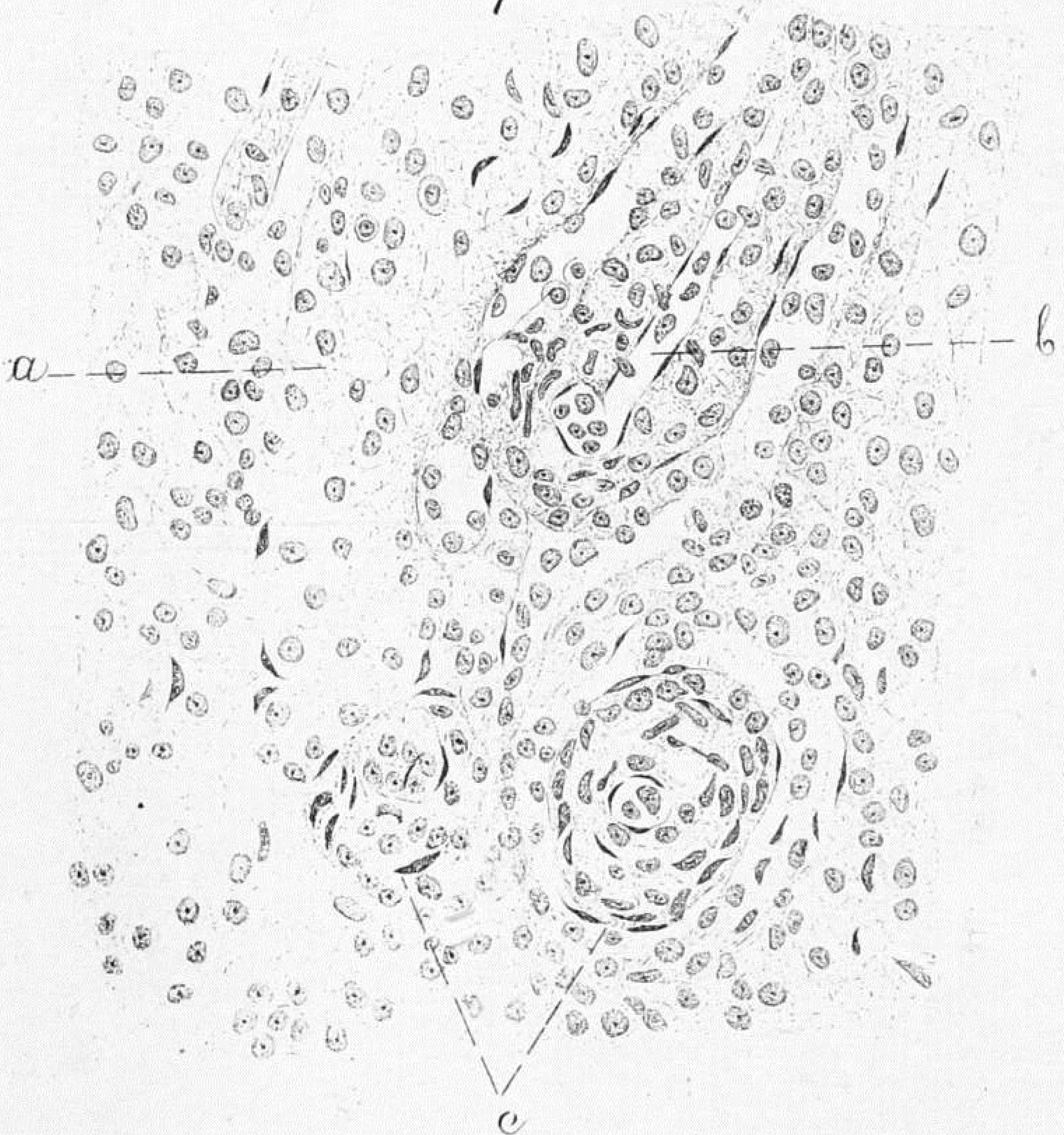



Tip. Nazionale di G. Bertero. L. Trimani, *segr. resp.*
(36)

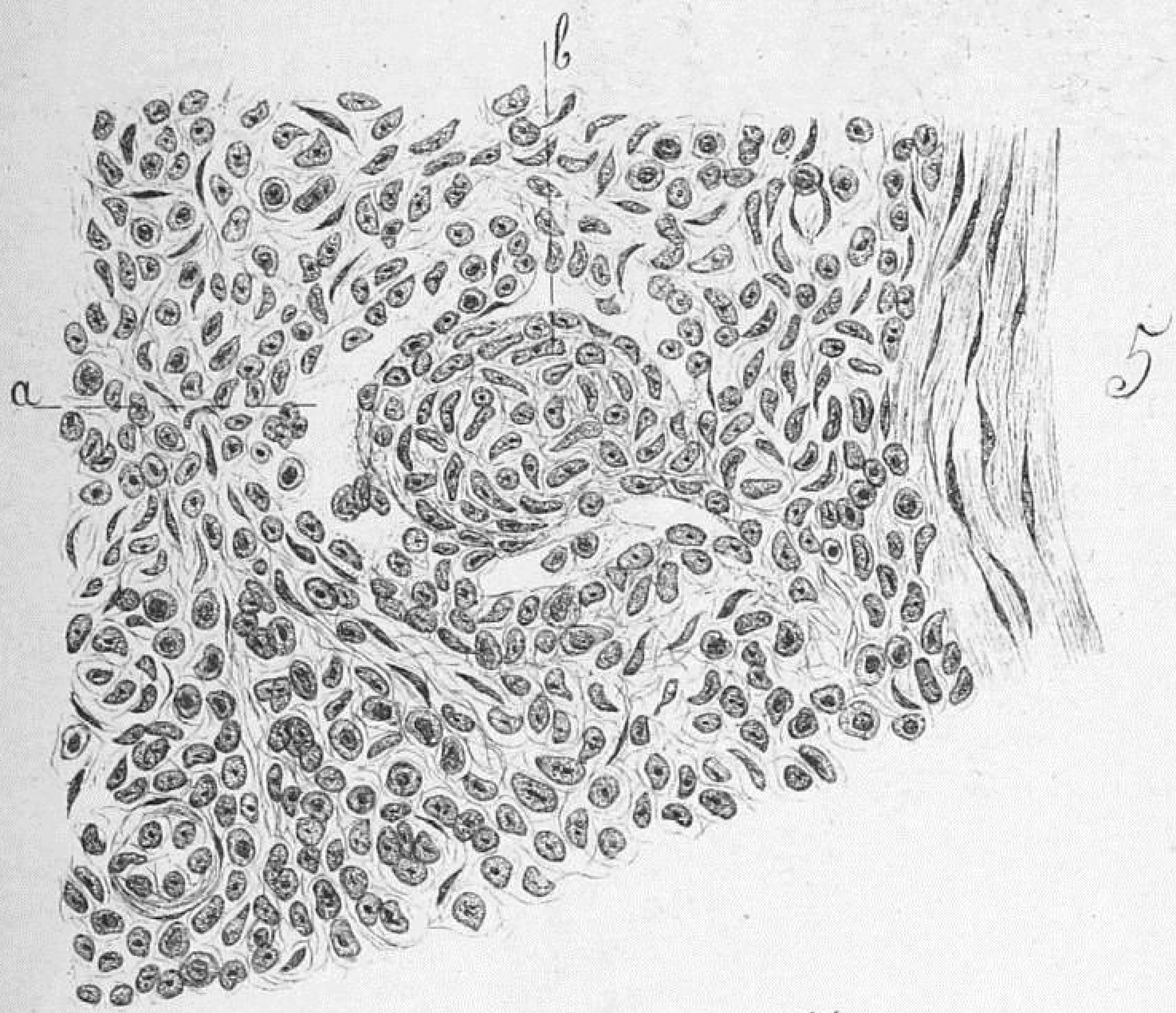


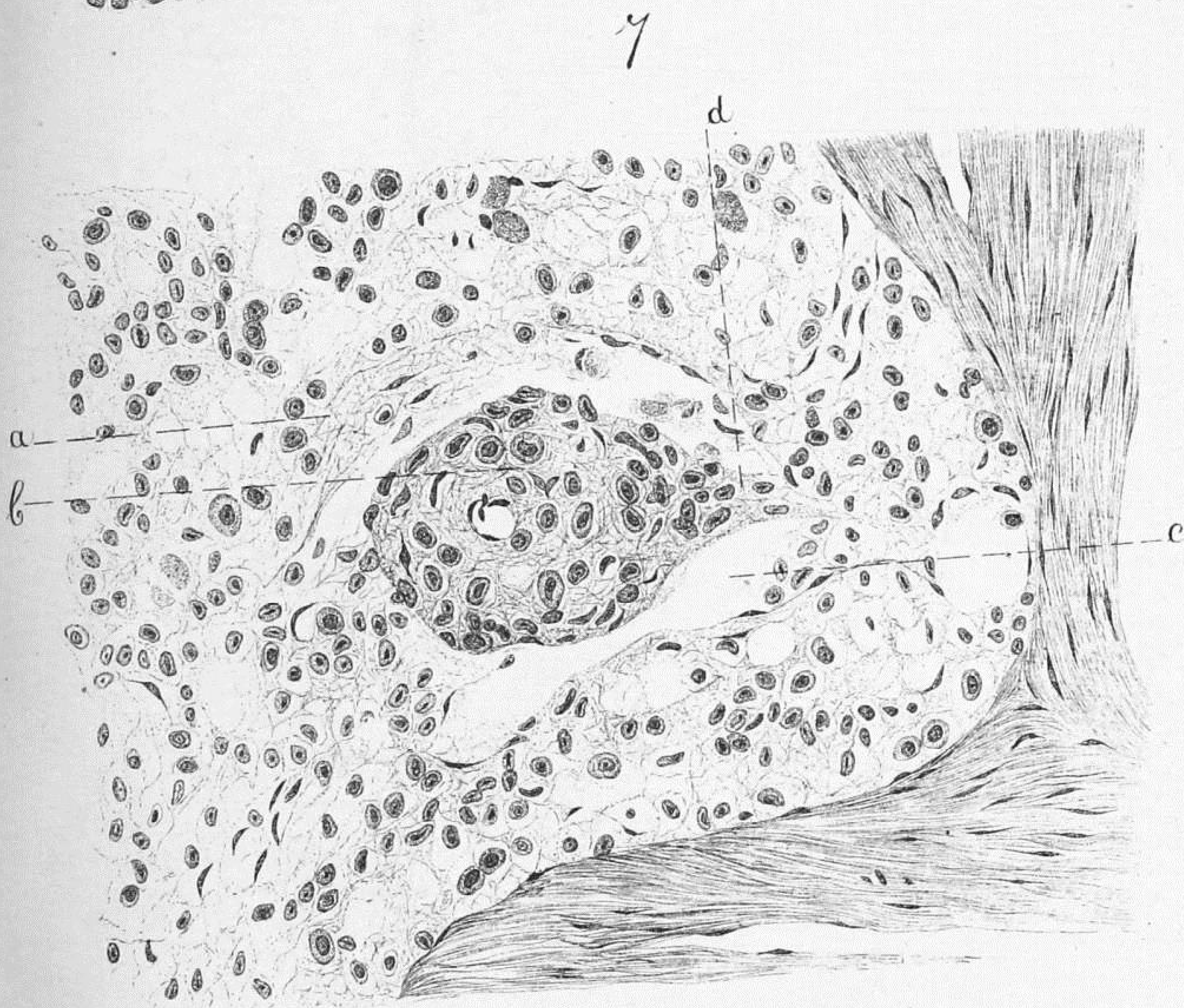



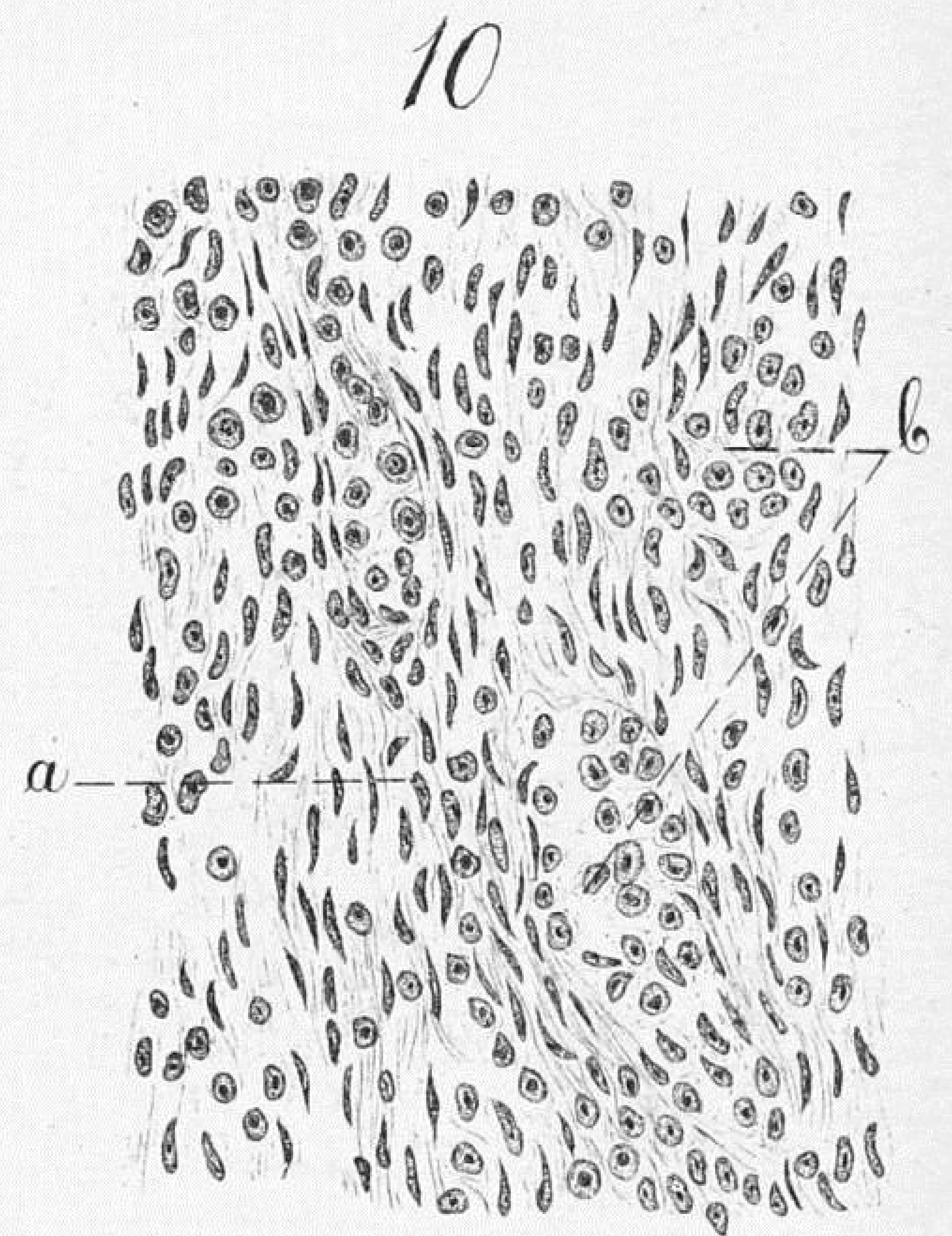

Di Giolo dis. ed inc. Lit. P. Casetti e C.º Via Lata, Roma.

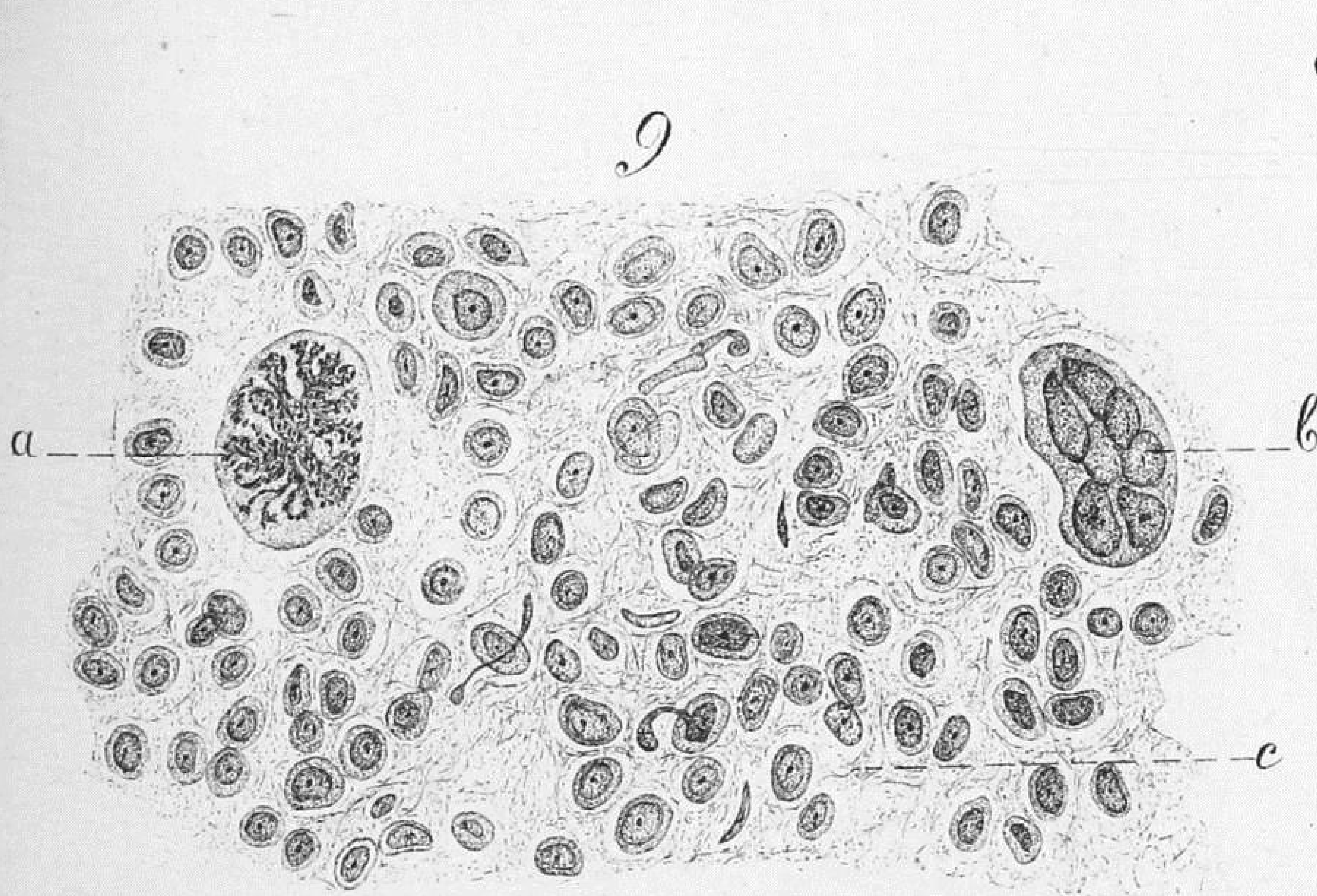


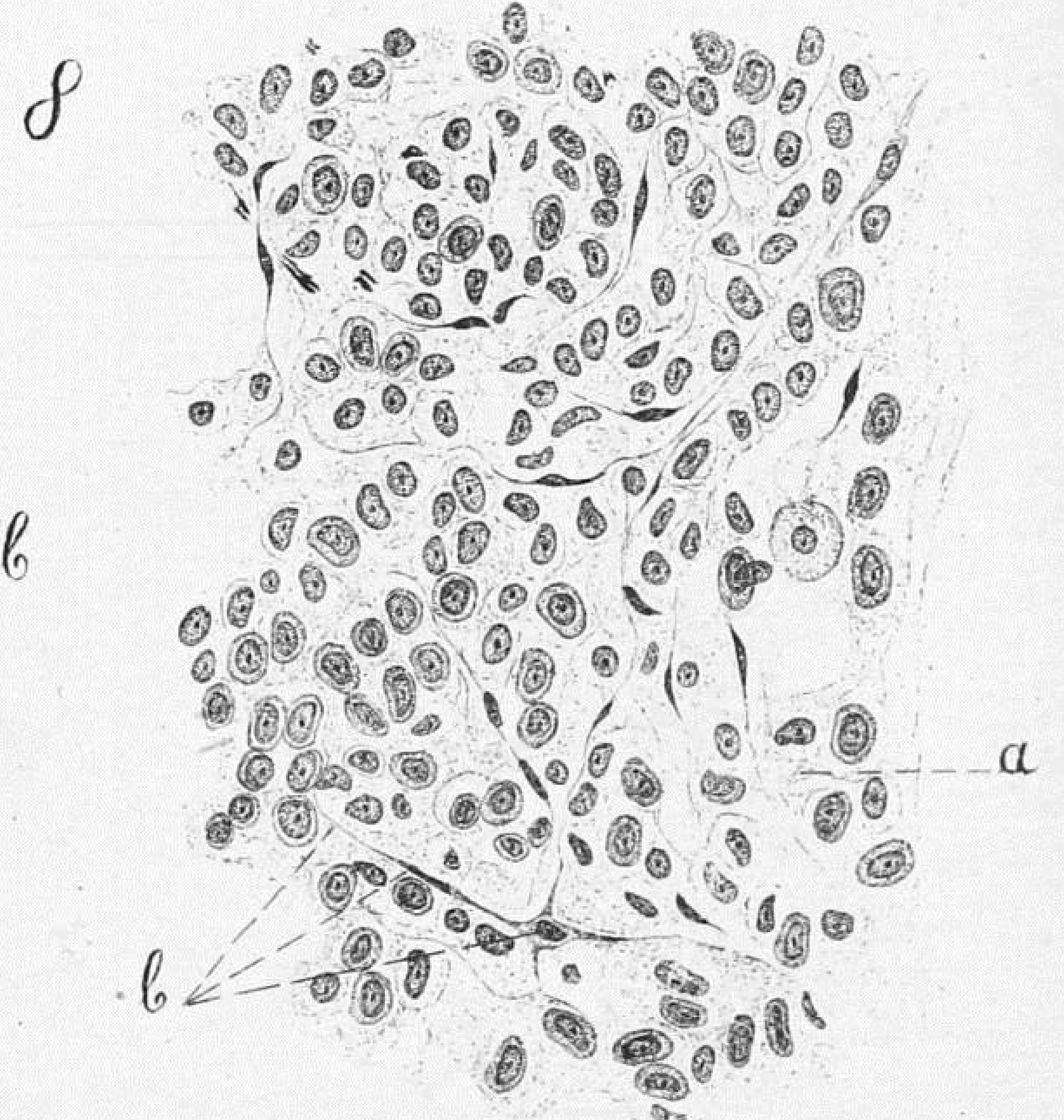




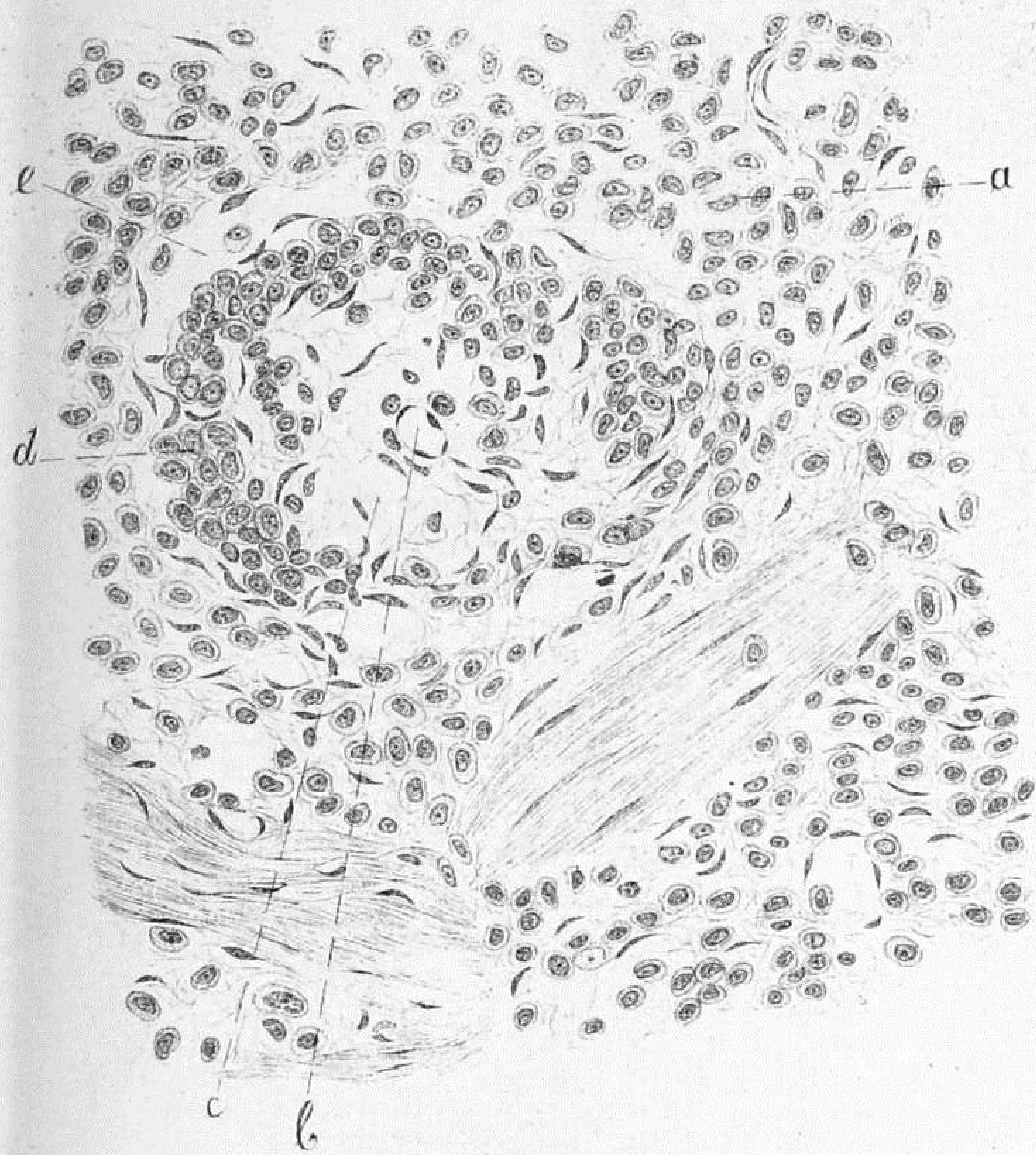


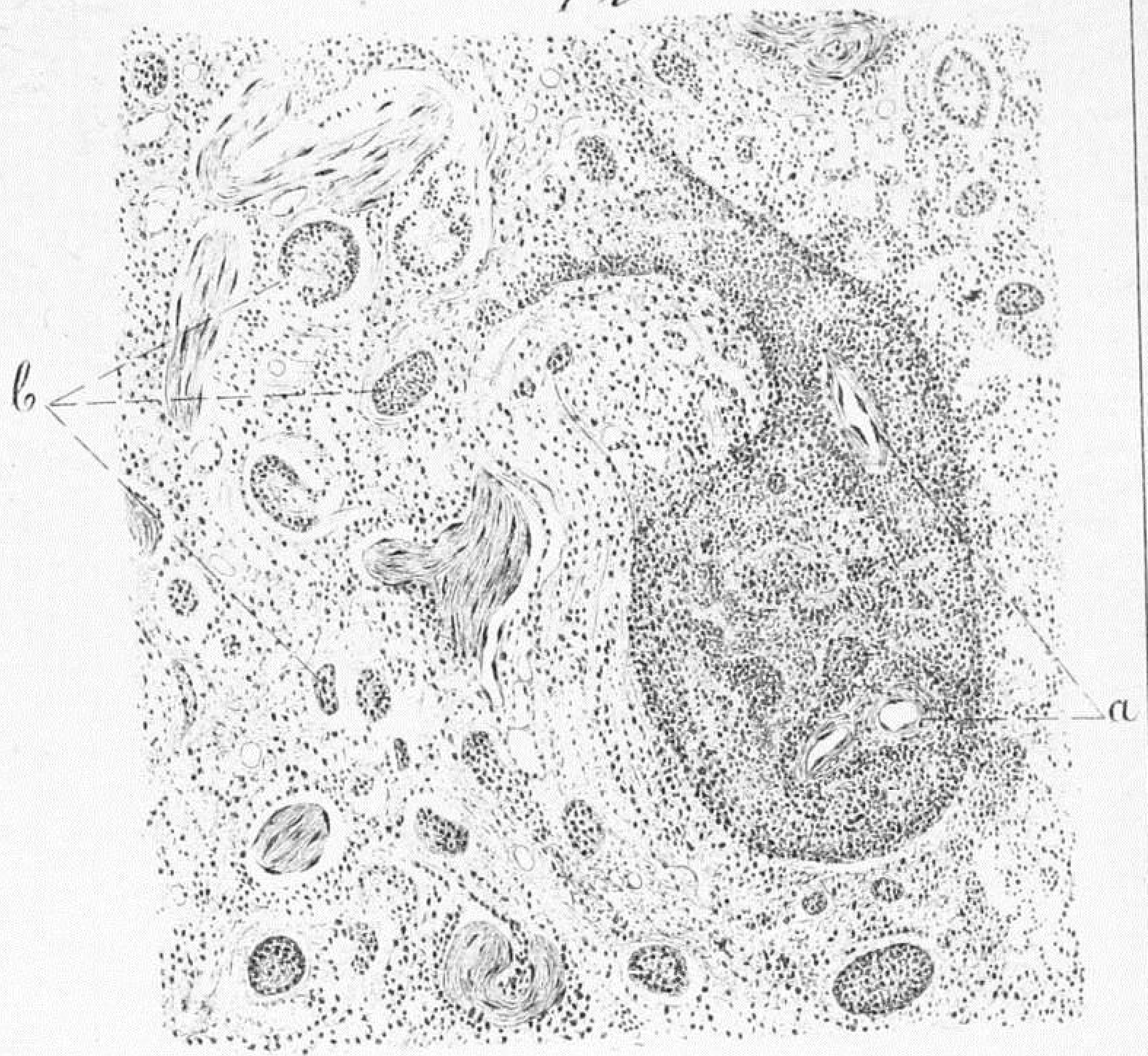



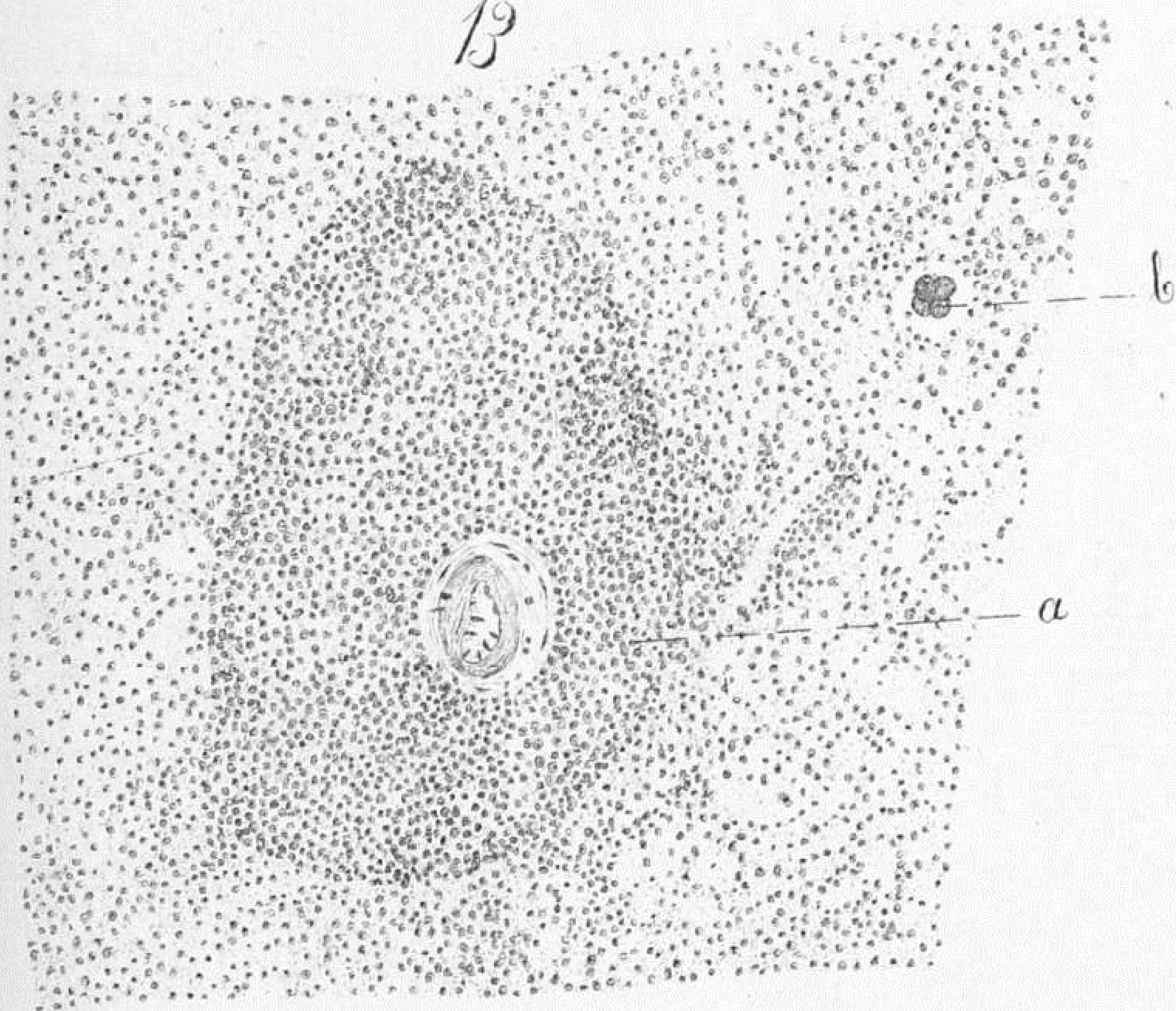



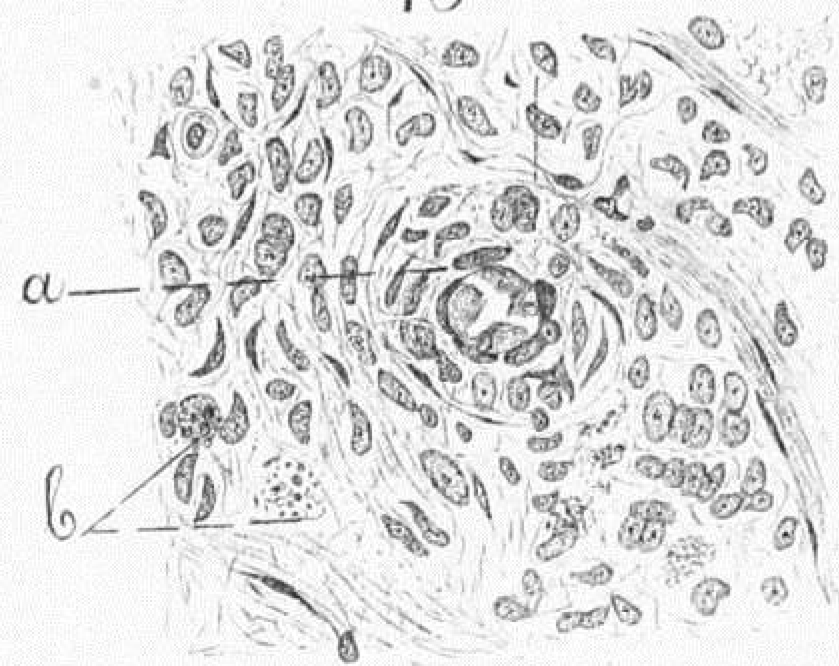



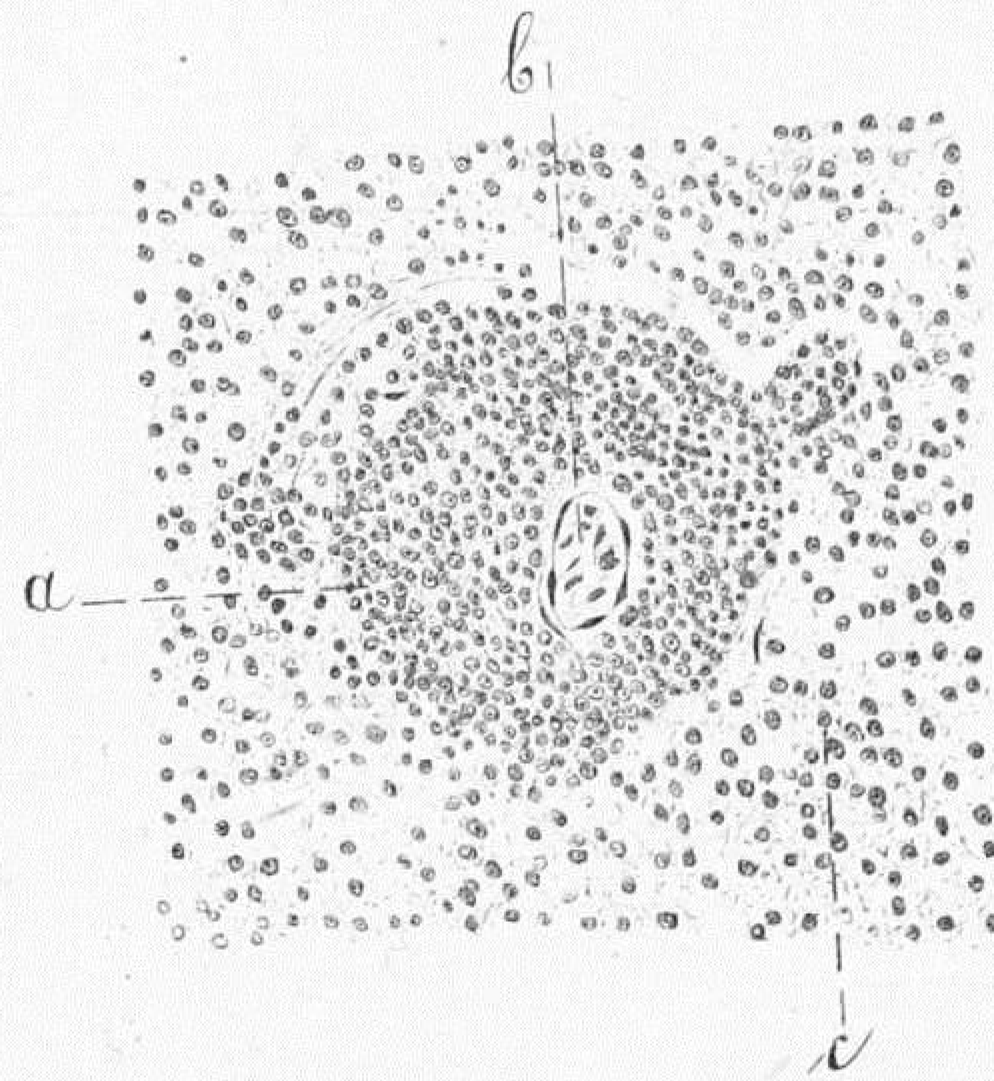

Di Ciolo dis. ed inc. Lit. P. Casetti e C.o Via Lata, Roma.

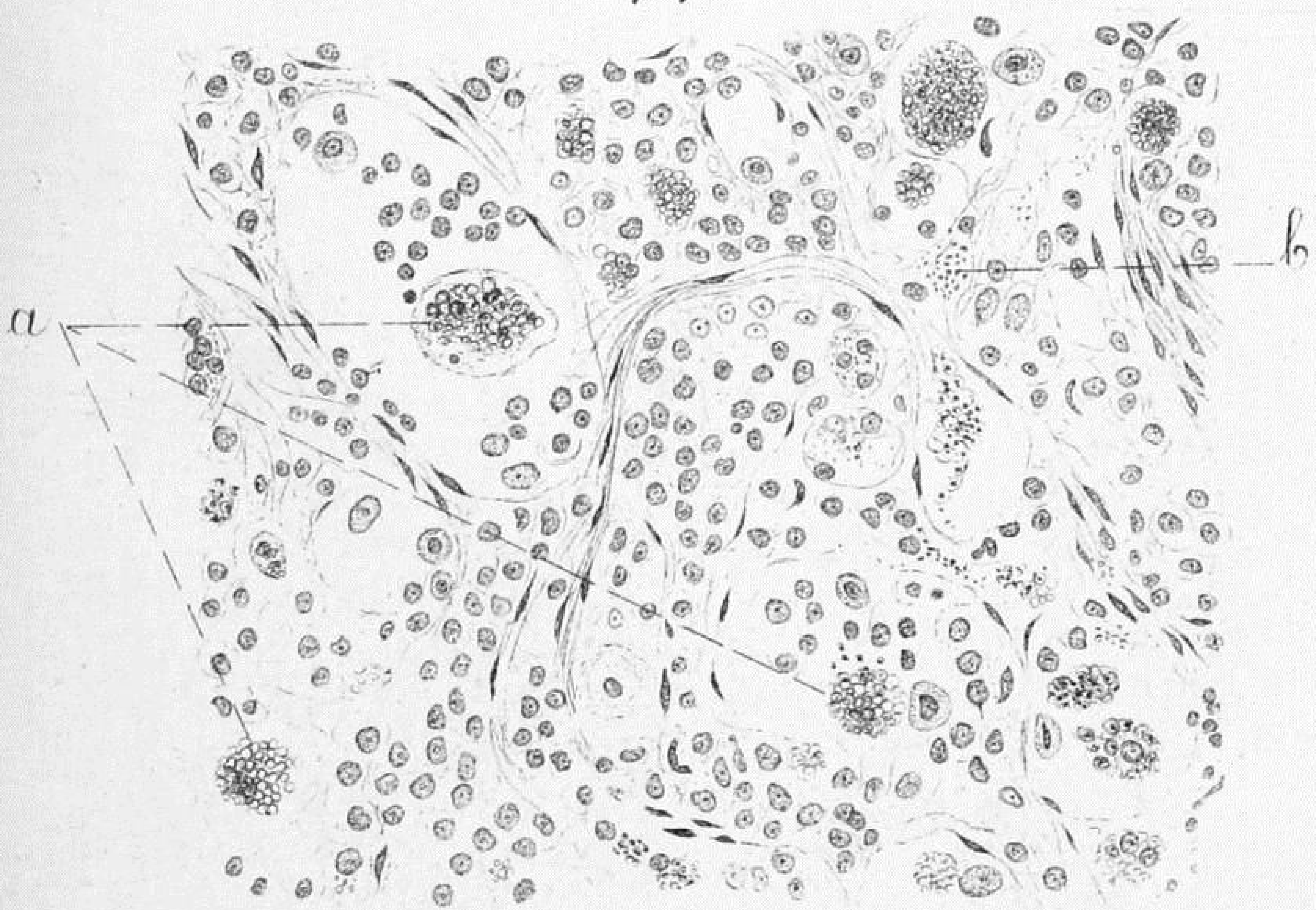


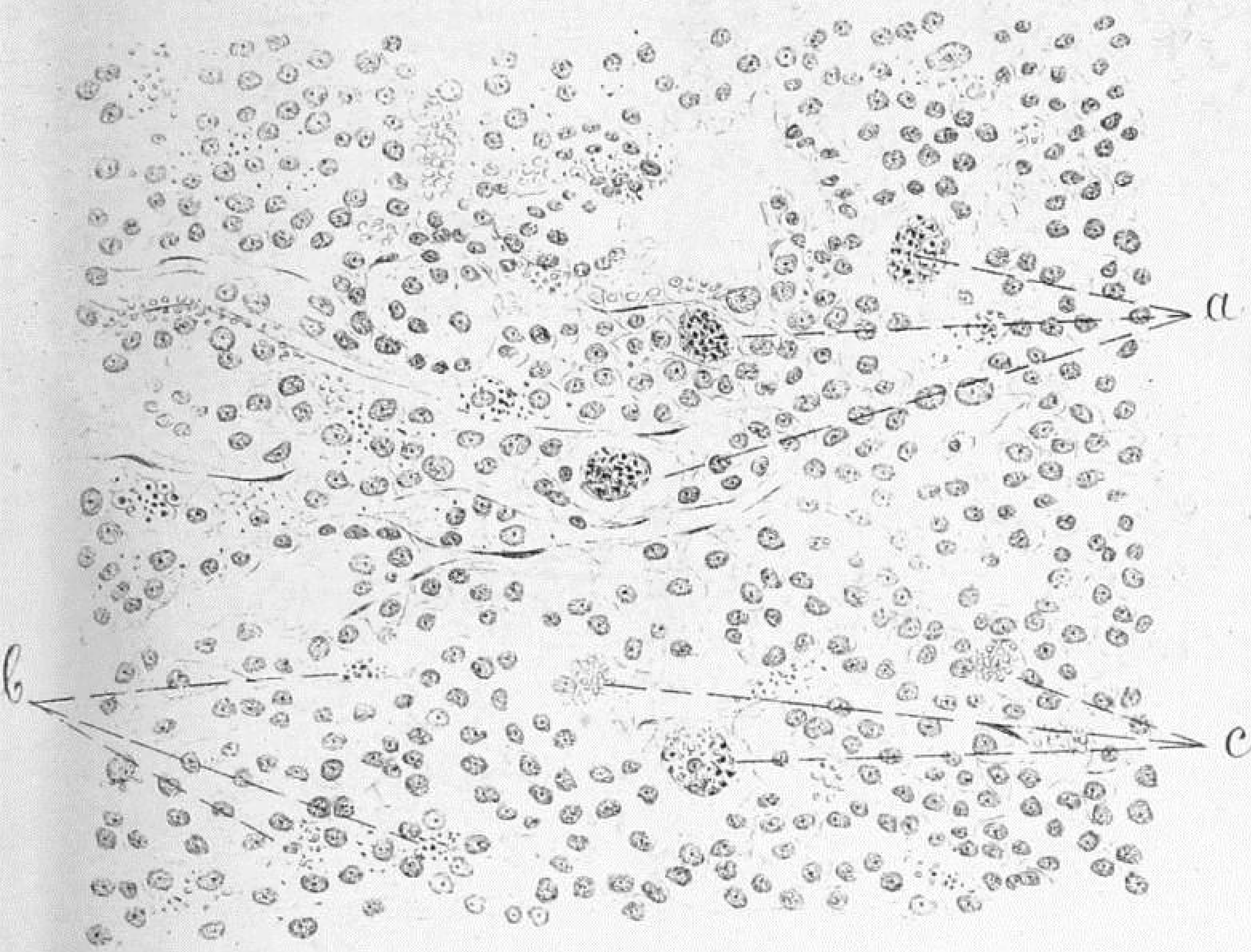



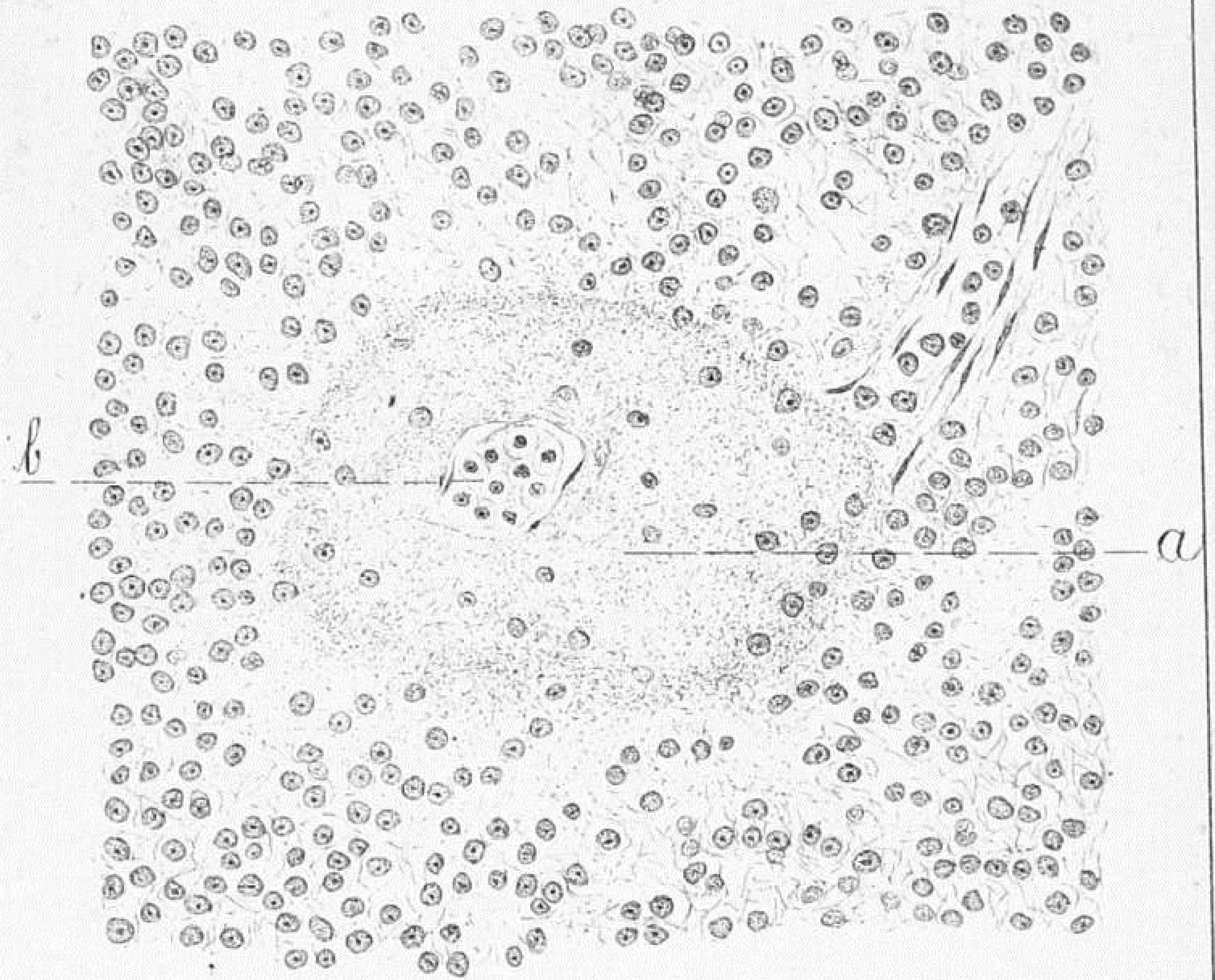



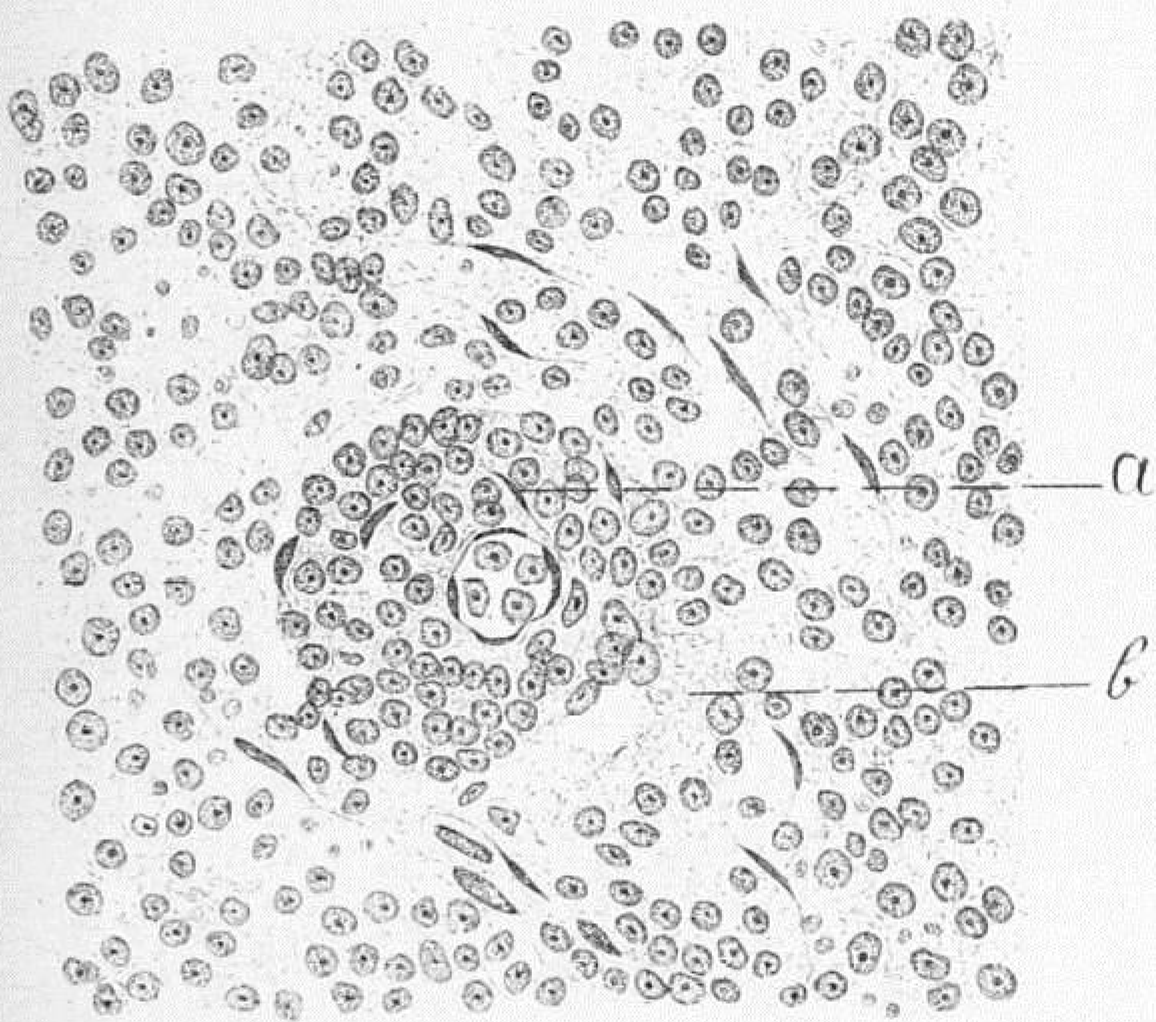



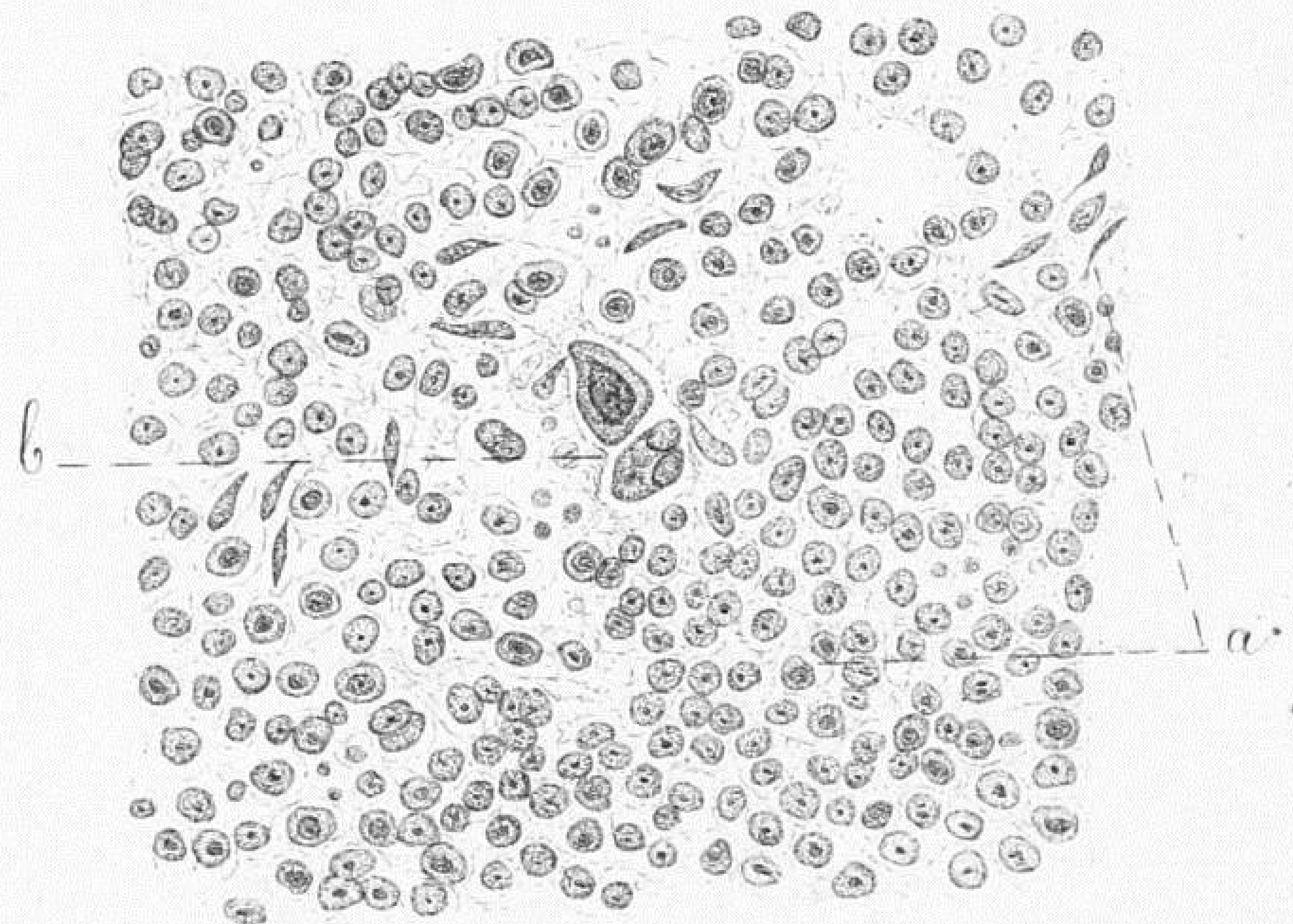

Lit. P. Casetti e C.° Via Lata, Roma.

Di Ciolo dis. ed inc.



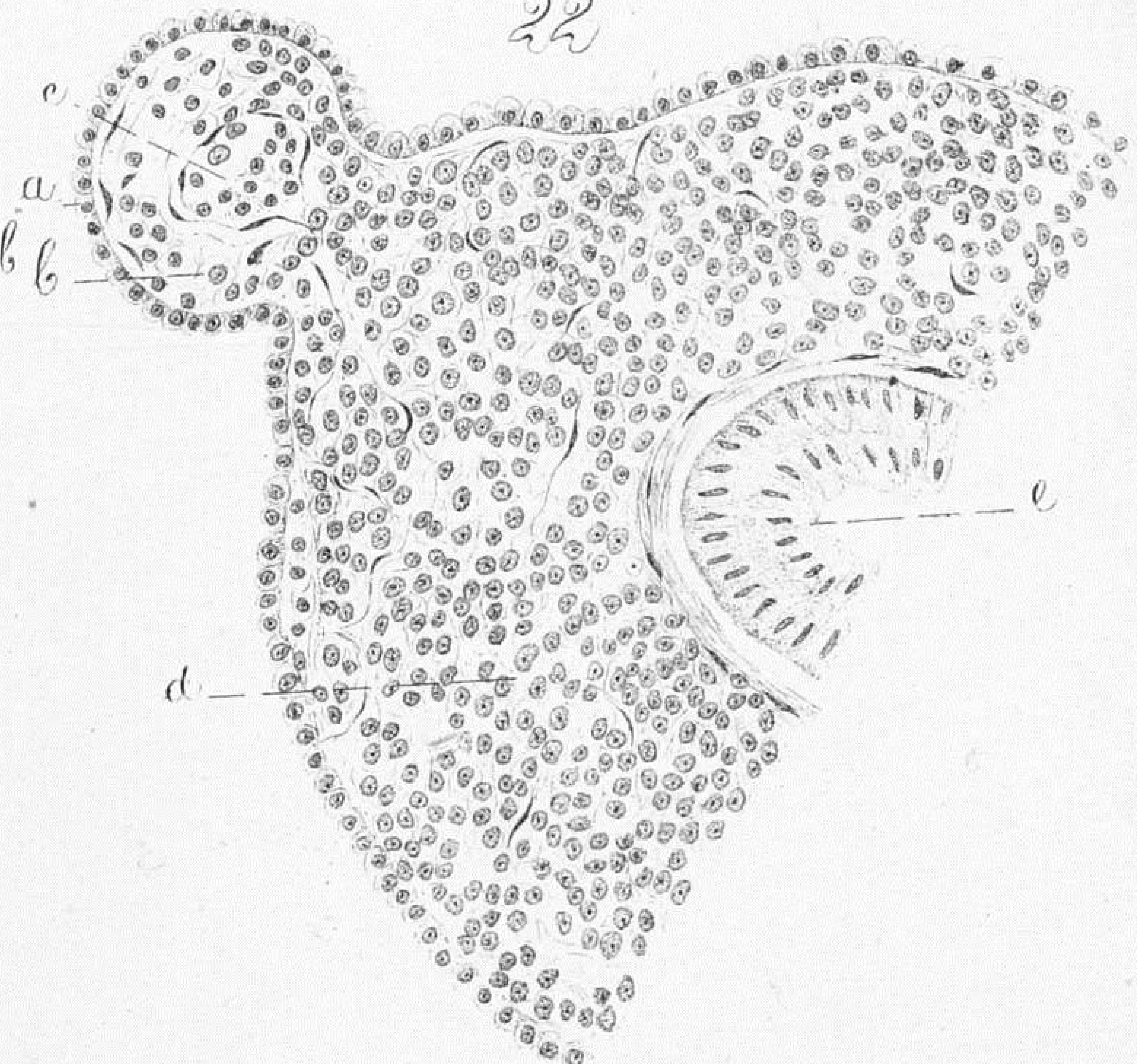




21

Milza di individuo tifoso
a-vecchio follicolo a piccolo ingrandimento
b-follicoli di neoformazione



Anno VII. Roma, 1° settembre 1900 Vol. VII-M. (fasc. 9).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.



I.

Ospedale di S. Spirito in Roma

# Un nuovo caso di « Malattia di Erb »

## Myasthenia gravis pseudo-paralytica. Paralisi bulbare senza reperto anatomico

Per i dottori C. GUASTONI e L. LOMBI.

Pubblichiamo un nuovo caso di malattia di Erb.

Sebbene nella letteratura medica se ne trovino descritti fin qui parecchi altri, pure tale sindrome morbosa non ancora possiede un quadro clinico completo, non ancora è stata dimostrata chiaramente l'indipendenza o affinità sua con altri processi, e infine sino ad ora non ne conosciamo esattamente nè la natura, nè la sede anatomica. Ogni comunicazione quindi di nuovi casi non potrà essere che un contributo importante e necessario per la storia di questa malattia.

La presente pubblicazione riguarda un individuo da noi studiato parte durante la sua degenza all'Ospedale di San Spirito in Roma nella sezione Baglivi (inverno 1897), dove noi eravamo di servizio, parte in via privata dopo la sua uscita dall'Ospedale, avendo noi continuato a tenerlo in osservazione ambulatoriamente a tutt'oggi.

E qui ci corre l'obbligo di ringraziare sentitamente il nostro primario professore Tito Gualdi, che, con la sua ben nota liberalità e cortesia, mise a nostra disposizione l'ammalato.

*Storia.* — 5 febbraio 1897.

Sabatino Piat....., di anni 33, israelita, carrettiere. Gli avi paterni e materni morirono in tardissima età. Il padre è vivente e sano. La madre morì a 70 anni emiplegica. Si coniugò a 20 anni ed ebbe 5 figli, di cui uno morì l'anno scorso, nell'età di 3 anni, in seguito a disturbi intestinali; gli altri 4 sono viventi e sani. Soffrì da bambino di un'oftalmia, e più tardi di febbri malariche che persistettero per 8 o 9 mesi. Costretto poi, per la sua professione di carrettiere, a girare per la campagna romana, esponendosi alle intemperie, fu colpito nuovamente ed a più riprese da febbri malariche e reumatiche, queste ultime accompagnate sovente da angina catarrale.

Non ebbe mai malattie veneree, nè sifilitiche, nè abusò del coito. Abusò invece di vino (2-3 litri *pro die*) e sostenne, per la sua professione, gravi fatiche, sollevando grossi pesi.

*Anamnesi prossima.* — L'infermo racconta che verso i primi di ottobre del 1896, dopo aver bevuto smodatamente, immischiatosi in una rissa, ricevette un pugno nel lato destro della testa, che lo gettò a terra e lo lasciò per diversi giorni come stordito. Verso la metà dello stesso mese, mentre saliva una scala portando un grave carico di biancheria, fu preso da improvvisa debolezza alle gambe tanto che dovette appoggiarsi, nè riuscì a portare il peso in capo alla scala che a stento ed a fatica.

Da quel momento, assicura l'infermo, che il cammino gli fu sempre difficile e faticoso e che anche le braccia gli si andarono indebolendo in tal guisa che il più piccolo lavoro lo stancava ed esauriva. Così pure circa 3 giorni dopo questo fatto notò che non gli riusciva di aprire l'occhio destro.

Colto in questo frattempo nuovamente da febbri malariche ricoverò nell'ospedale israelitico, ove rimase 15 giorni, durante i quali andò sempre più perdendo di forza nelle gambe e nelle braccia; uscitone poi guarito dalle febbri, non potè tornare ai suoi lavori. Camminava barcollando, e più volte al minimo intoppo cadeva, nè riusciva ad alzarsi se non aiutato. Le braccia pure, come egli racconta, si erano fatte così deboli che gli era impossibile il vestirsi da se. Masticava a stento, specie i cibi solidi, ma deglutiva bene: la ptosi a destra perdurava ancora. In tale stato entrò nell'Ospedale di San Spirito il 30 novembre 1896.

Durante la degenza all'ospedale nei 2 mesi che precorsero l'esame che ora stiamo facendo, l'infermo subì varianti nel suo stato. Dapprima la debolezza e l'esaurimento al minimo lavoro muscolare giunsero a tal punto da costringerlo per 15 giorni al letto. In seguito potè alzarsi ed anche camminare ora da solo, ora con l'aiuto di altri; però si stancava presto, e se si era affaticato troppo, il giorno seguente sentiva il bisogno di stare a letto. Sia nella posizione eretta, sia seduto, l'infermo teneva la testa piegata in avanti, nè poteva rialzarla se non a stento e per brevi istanti. La masticazione e la deglutizione gli erano difficili: riusciva bene ad incidere coi denti i primi bocconi di pane, ma tosto si stancava e doveva riposarsi brevemente, per rimettersi di nuovo a mangiare: così pure deglutiva con difficoltà specie i solidi che gli si fermavano nella retrobocca, mentre i liquidi gli rigurgitavano dal naso. Altre volte era tale la debolezza che non riusciva a portare il cibo alla bocca, e per mangiare, doveva inchinarsi sul piatto. Accusò anche nausea e vomito. Una volta fu preso subitamente da un accesso di soffocazione che lo lasciò in profondo stato di prostrazione.

Il parlare a lungo lo affaticava e, anche dopo un breve discorso la parola fattasi dapprima nasale, diveniva poi quasi indistinta. Qualche volta fu anche preso da improvviso stimolo a defecare senza poter trattenere le feci. Accusò pure diplopia ma transitoria. In ultimo l'infermo si lamentava di un fastidioso senso di bruciore allo stomaco, e di parestesie, a forma di calore, alle estremità. Tutti questi disturbi presentavano delle notevolissime oscillazioni, anche nella stessa giornata. In genere l'infermo diceva sentirsi bene quando stava in riposo, mentre ogni piccola fatica lo stancava rapidamente, come pure rapidamente riacquistava la forza primitiva dopo brevissimo riposo. Inoltre egli asseriva che nelle giornate di bel tempo e al mattino stava molto meglio che nelle giornate di tempo cattivo, e nelle ore pomeridiane.

*Esame obbiettivo.* — 5 febbraio 1897. Costituzione scheletrica regolare. Pelle di colorito normale e sollevabile in pieghe. Scarso pannicolo adiposo. Masse muscolari non molto sviluppate, flaccide, specie alle braccia. Non si notano atrofie, eccetto che nelle mani un po' depressi gli spazi interossei e appiattite le eminenze tenar e ipotenar a destra, nè scosse fibrillari. Cranio dolicocefalo, indolente ad una leggera percussione. Indolente riesce la compressione dei punti d'emergenza dei rami del trigemino. I muscoli frontali d'ambedue i lati si contraggono molto limitatamente e l'infermo non riesce a tenerli a lungo contratti. Facendogli stendere e corrugare la fronte più volte di seguito, tali movimenti si vanno facendo sempre più deboli, sino a cessare del tutto. Egli però può riprenderli dopo breve riposo. La corrugazione delle sopracciglia a occhi aperti è impossibile. Allo stato di riposo la palpebra superiore dell'occhio destro pende abbassata in modo da ricoprire metà della cornea e della pupilla. La palpebra superiore sinistra è meno abbassata e ricopre solo una piccola parte della pupilla e della cornea.

Ordinando all'infermo di aprire completamonte gli occhi, egli compie tale movimento sollevando limitatamente le palpebre superiori, e contraendo contemporaneamente i muscoli frontali, ma ben presto le palpebre superiori, specie a destra si abbassano, si spiana la fronte e gli occhi tornano alla posizione primitiva. La chiusura forzata degli occhi si compie discretamente da ambo le parti ma è di breve durata. Non esiste strabismo apparente. Tutti i movimenti associati degli occhi sono normali, qualche volta con leggiero nistagmo. Solo il bulbo destro presenta limitato il movimento laterale sinistro.

Il solco naso-labiale di sinistra è meno marcato di quelle di destra e l'angolo labiale di questo stesso lato sembra leggermente più basso del destro. L'infermo riesce a stento a digrignare i denti e solo in parte, specie a sinistra. Facendogli ripetere tale atto più volte, le contrazioni si fanno sempre più deboli, fino a diventare presso che impossibili. Gonfia incompletamente e per breve tempo le gote, fischia ma non con molta forza e soltanto nelle prime volte.

La lingua (che non presenta disturbi trofici) viene completamente emessa, però è instabile, con grossolane oscillazioni in tutti i sensi: non presenta deviazioni e i vari movimenti si compiono bene. Il velo-pendolo non è deviato. Facendo emettere al malato un A prolungato a bocca aperta gli archi palatini si sollevano egualmente d'ambedue i lati sebbene per non molto tempo. La masticazione continuata non è possibile ma si compie con intervalli di riposo.

La deglutizione dei solidi è difficoltosa, più agevole quella dei liquidi.

*Collo.* — I movimenti passivi di estensione, flessione, e di lateralità del collo sono normali. Messo l'infermo in posizione supina, egli flette bene la testa sul petto: non può però ripetere completo questo movimento più di due o tre volte, perchè tosto si stanca. Gli altri movimenti del collo sono quasi normali.

In posizione seduta, la testa pende flessa leggermente sul petto.

Il movimento di sua estensione però si compie discretamente bene; ma se viene ripetuto più volte, l'infermo è costretto a lasciarla cadere in avanti.

La resistenza che offrono questi diversi movimenti non è molta, specie quelli di estensione.

*Arti superiori.* — Non esistono atteggiamenti abnormi delle braccia. Nessuna resistenza ai movimenti passivi di queste.

L'elevazione totale ne è incompleta, ed impossibile se ripetuta. Debolissimi ma possibili i movimenti di estensione e di flessione dell'avambraccio sul braccio e facilmente esauribili. Allacciando un leggiero peso al polso dell'infermo, egli lo solleva flettendo leggermente l'avambraccio, ma si stanca presto. I movimenti di pronazione e supinazione dell'avambraccio e della mano sono lenti, deboli ed incompleti; quelli di estensione e di flessione della mano sull'avambraccio debolissimi. L'infermo non riesce a tenere stese le braccia in atto di chi giura, che per pochi istanti; in questa posizione a dita divaricate non si nota che un leggerissimo tremore vibratorio. Ordinandogli di stringere le nostre mani con le sue,

sviluppa una forza muscolare al disotto del normale, che ben presto si esaurisce completamente.

Nel serrare il pugno, il medio e l'anulare non vengono flessi completamente.

Pure l'estensione della dita è incompleta; l'indice, il medio e l'anulare, in ragione decrescente si estendono solo in parte. Tale movimento, dopo ripetute prove diventa pressochè impossibile.

Debole il movimento di opposizione del pollice sul medio, impossibile sull'anulare e sul mignolo.

Incompleta la divaricazione delle dita, che cessa del tutto se viene ripetuta. Le modalità dei movimenti degli arti superiori finora descritte non presentano differenza d'ambedue i lati. È da notare che l'esaurimento provocato nei diversi movimenti cessa dopo brevissimo riposo.

*Arti inferiori.* — Non atteggiamenti abnormi. Movimenti passivi normali. L'elevazione degli arti estesi è incompleta: tutti i vari movimenti sono possibili, ma limitati e facilmente esauribili. Forza muscolare diminuita.

La stazione eretta a piedi giunti non è possibile che per brevi istanti e con molte oscillazioni.

Non si nota in ciò differenza ad occhi chiusi. La deambulazione si effettua a stento. L'infermo cammina barcollante, incerto, sollevando poco le gambe da terra e tenendo gli arti divaricati. Dopo aver girato lungo una stanza una diecina di volte, si sente stanco ed è obbligato sedersi. Nel voltarsi rapidamente, traballa. Ordinandogli di flettere il tronco e di piegarsi sulle ginocchia, non può farlo senza pericolo di cadere. Dalla posizione supina non può mettersi a sedere sul letto che stentatamente e facendosi puntello delle braccia. Coricato bocconi a terra non può assolutamente alzarsi da solo.

*Riflessi.* — Riflesso irideo, congiuntivale corneale e faringeo normali: esiste il riflesso addominale, che però non si riesce ad ottenere che alle prime eccitazioni. Mancano i riflessi cremasterici; esiste quello plantare.

Non è stato possibile provocare i riflessi ulnari, radiali, bicipitali.

I riflessi rotulei sono diminuiti.

Manca il fenomeno del piede.

*Sensibilità.* — Nel riposo assoluto l'infermo non accusa nè cefalea, nè altri dolori di sorta: si lagna invece di parestesie sotto forma di formicolii e di senso di calore diffuse su tutta la superficie del corpo. Sensibilità tattile, dolorifica, termica: normali. Senso muscolare: idem.

*Sensi specifici.* — Acutezza visiva: ridotta a un quarto in entrambi gli occhi a pupilla artificialmente dilatata con l'atropina; campo visivo: integro. L'infermo dopo aver fissato per un certo tempo un oggetto, si stanca e lo vede come annebbiato. Percezione dei colori: normale. Esame oftalmoscopico: negativo (prof. FORTUNATI).

Udito, odorato, gusto: normali.

Non esiste nè incontinenza, nè ritenzione di urina. Qualche volta incontinenza del retto. Funzioni genetiche: normali. Intelligenza: relativamente buona. Organi interni, per posizione e funzioni: normali. Temperatura 36°, 8′ — 37°. Polso 90-100. Urine: normali per quantità e qualità.

Peso del corpo: kg. 56,200.

*Reazione elettrica.* — L'eccitabilità elettrica galvanica dei nervi e dei muscoli ad un esame anche comparativo fra i due lati del corpo non presenta nè quantativamente nè qualitativamente alterazioni di sorta. Non così è della faradica. Facendo agire una corrente indótta sui nervi e sui singoli muscoli, si ha la contrazione tetanica normale: però prolungando l'azione della corrente il muscolo che era da principio fortemente contratto, ben presto va perdendo del suo potere contrattile sino a non reagire più. Ma basta interrompere per qualche minuto la corrente o aumentarne l'intensità, perchè ritorni la contrazione primitiva, la quale poi subisce la stessa sorte se la nuova corrente si prolunga troppo. Tale fenomeno

si ripete sperimentando su tutti i nervi e rispettivi territori muscolari (Reazione del Jolly).

Se ordiniamo all'infermo di contrarre un muscolo dopo averlo noi esaurito con la corrente indotta nel modo suaccennato, sembra che tale contrazione non si verifichi o, per lo meno, in modo molto attenuato. Lo stesso avviene se si agisce colla faradizzazioae sui muscoli già stanchi per movimenti volontari (Reazione del Murri).

DIARIA.

*Febbraio* 1897. — L'ammalato va aggravandosi. Accusa leggiera dispnea anche nei lievi movimenti.

*Marzo.* Il peso del corpo è disceso a kg. 53, 500.

Sino dai primi di questo mese l'infermo ha notato che la pelle delle coscie si era indurita, ispessita e che si era fatta dolente alla pressione. Tale indurimento è andato in seguito diffondendosi alla parete anteriore del petto e dell'addome, alle spalle, alle braccia ed in ultimo al viso.

Infatti all'esame obbiettivo notiamo che nelle zone suddescritte la pelle si presenta tumida in tal guisa da rendere arrotondati i tratti del volto, degli arti e del tronco, diminuite le sporgenze e gli avvallamenti normali.

Il colore della pelle di queste regioni è normale, solo si presenta leggermente lucente. Alla palpazione si ha la sensazione di un tessuto duro, elastico; la pelle non si solleva in pliche. La tumefazione non ha limiti netti, ma scompare gradatamente e non lascia l'impronta del dito alla pressione, che riesce lievementa dolorosa. La temperatura della regione è normale. Tale alterazione ha il suo massimo in una zona intorno all'ombelico. Sono decisamente rispettate la pelle delle palpebre, dello scroto e del pene. Non esistono versamenti nelle cavità interne. Cuore e urine: normali.

*Idem 22.* Ore 7 pom. — L'infermo è caduto quasi improvvisamente e senza causa apprezzabile in stato di grave prostrazione di forze. La voce è indistinta; la parola, appena percettibile per difficoltà nella articolazione.

La temperatura non è aumentata. Una pozione eccitante somministratagli provoca forti accessi di tosse.

*Id. 23 mattina.* — L'infermo ha passato la notte assopito. Sono scomparsi tutti i disturbi a carico della parola. La lingua viene protrusa con un po' di difficoltà ma non è deviata. Dice di sentirsi molto debole e di avere la testa confusa. Non riesce infatti a mettersi a sedere sul letto e a mala pena solleva la testa dal cuscino. La ptosi a sinistra è più marcata del solito. A destra è completa. Facile il rigurgito dei liquidi del naso. L'ipotonia del facciale inferiore non è aumentata; si lagna di pizzicori alla pelle, che sono più molesti del solito. Lieve dispnea. Temp. normale. Polso 98.

*Id. 24.* — Nessun miglioramento nello stato generale dell' infermo. La masticazione è difficile e penosa. Così pure la deglutizione. L'infermo si lagna di senso di peso allo stomaco e di pirosi, che si protrae anche parecchie ore dopo l'ingestione dei cibi.

*Id. 25.* — Si è costretti a vuotare lo stomaco colla pompa gastrica colla quale si estraggono residui di cibi ingeriti la sera avanti.

*Id. 26-29.* — Con leggiere oscillazioni permane lo stato descritto. Alimentazione scarsa e difficile. Movimenti negli arti: limitati, facilmente esauribili. Prostrazione delle forze più accentuata nelle ore pomeridiane.

*Id. 30.* — La temperatura sale a 38° con sintomi di leggiero imbarazzo gastrico. Cefalea, lingua saburrale, meteorismo, stipsi. Persiste la ptosi completa a destra. Nessun sintomo nuovo. In questo stato la febbre si protrae continua sino al giorno

*Aprile 4.* — La febbre è caduta; però lo stato di debolezza dell'infermo si è aggravato di tanto che egli giace inerte nel suo letto, quasi impotente ad ogni movimento. La nutrizione

è esclusivamente liquida. La deglutizione minaccia alle volte soffocamento. Polso frequente: 100.

Questo stato di grave astenia muscolare, che deve essere messo in rapporto colla febbre dei giorni precedenti, è durato per diversi giorni. I primi miglioramenti che si manifestarono, furono a carico dei movimenti degli arti. I disturbi bulbari, più restii, cedettero per ultimi. Con andamento lento ma progressivo il ricupero delle forze si andò man mano accentuando sinchè verso la fine del mese il nostro infermo era già in grado di alzarsi dal letto e di fare alcuni passi. La masticazione era invece sempre faticosa e lenta nonostante si avesse cura di triturare previamente i cibi. La ptosi era diminuita, ridotta al minimo al mattino e più evidente nelle ore pomeridiane, in cui l'abbattimento dell' infermo era anche maggiore. In genere dopo aver riposato si sentiva più sollevato, ma bastava un lavoro anche limitato dei muscoli per stancarlo subito.

*Maggio.* — Notevole miglioramento delle forze dell' infermo, che passa più ore della giornata alzato. Masticazione quasi completa. Persiste, sebbene più limitato per estensione, l'ispessimento della pelle suddescritto. Fin da questo momento però l'infermo si va accorgendo che il ritorno progressivo della forza muscolare e della resistenza al lavoro non si effettua egualmente d'ambo i lati del corpo. Egli nota evidentissima maggior debolezza in tutto il lato sinistro. Infatti da questo lato la forza muscolare, all'esame obiettivo, è notevolmente più diminuita che a destra, presentando gli stessi caratteri di facile esauribilità e pronto ripristino dopo riposo. I riflessi e la sensibilità di questo lato restano uguali a quelli del lato opposto. Nella deambulazione l'arto sinistro non falcia nè striscia per terra, almeno in modo evidente. Persiste ancora la leggiera ipotonia del faciale inferiore e superiore sinistro notata nel nostro infermo fin dal primo esame. Sono scomparse pure le parestesie degli arti. Le funzioni gastriche sembrano compiersi meglio. L' infermo accusando sempre progressivo stato di benessere, vuole abbandonare l'ospedale verso la metà del maggio.

*Maggio 30.* — Rientra nell'ospedale accusando un peggioramento nei suoi disturbi, che egli attribuisce a strapazzi nei brevi giorni trascorsi fuori.

*Giugno–luglio.* — Durante questi due mesi la malattia, mitigata di molto nei suoi sintomi, ha presentato sempre le solite alternative, senza però che si sieno verificate delle nuove crisi, come nel mese scorso, che abbiano obbligato l'infermo al letto e ne abbiano minacciata l'esistenza. Egli si alzava tutti i giorni e scendeva coi compagni in giardino evitando di camminare a lungo per non istancarsi. Per la difficoltà a masticare impiegava maggior tempo degli altri a compiere i suoi pasti, ma si nutriva abbastanza bene. Il rigurgito dei liquidi del naso accennava a scomparire. La ptosi invece persistette sempre. Vi erano dei giorni che l'occhio destro era quasi completamente coperto dalla palpebra. Le condizioni generali di forze dell'infermo erano discrete, evidentemente in relazione col risparmio di ogni fatica. Stancatosi di stare all'ospedale volle uscirne definitivamente alla fine del luglio 1896.

*Anno 1899, 30 giugno.* — Dal giorno della sua uscita definitiva dall'ospedale a tutt'oggi abbiamo tenuto d'occhio continuamente l'infermo. Diminuiti e scomparsi dapprima i sintomi bulbari, dileguatosi poi, sebbene più tardivamente, l'edema della pelle, persistette ancora per parecchio tempo lo stato di miastenia, la quale però si ridusse a poco a poco a tal punto che l'infermo, credendosi guarito, tornò al lavoro, senza risentirne una grande stanchezza. Solo accusava talora, specie nelle giornate di cattivo tempo, maggior debolezza. Qualche volta nel sollevar pesi sentiva all'improvviso che le gambe gli venivano meno. Inoltre persistette sempre ininterrotta la percezione di maggior debolezza nel lato sinistro. Tale stato di relativo benessere si mantenne stazionario fino ad oggi. Durante questo tempo tornò all'abuso del vino, ch'egli scusa credendo ritemprare le sue forze.

Ebbe un nuovo figlio, nato sano e mantenutosi tale fino al presente. All'esame obbiettivo notiamo: nella chiusura degli occhi l'orbiculare di sinistra si contrae leggermente meno di quello di destra.

Il solco naso-labiale a sinistra è di poco meno profondo che a destra.

Nel digrinare i denti il facciale di sinistra entra, dopo pochi istanti, in leggiero tremore. La lingua non è deviata e normali ne sono i movimenti.

La ptosi, scomparsa completamente a sinistra, è leggermente accennata a destra.

La masticazione e la deglutizione si compiono, a dir dell'infermo, normalmente anche se prolungate. Così pure la favella.

*Arti superiori.* — I movimenti attivi sono bene eseguiti; ma con poca energia, specie a sinistra, dove più pronto è l'esaurimento. La forza muscolare a sinistra è minore che a destra. L'eminenze tenar ed ipotenar e gli spazi interossei delle mani sono meno appiattiti di quello che non lo fossero nelle nostre prime osservazioni.

*Arti inferiori.* — Anche qui maggior debolezza ed esauribilità nel lato sinistro. Deambulazione normale.

*Riflessi.* — Non si provocano i riflessi tendinei e periostei degli arti superiori. I rotulei deboli da ambo i lati. Pupille normali.

Sensibilità generale, sensi specifici, sfinteri: normali.

*Reazione elettrica.* — Permangono le alterazioni all'eccitabilità elettrica faradica dei nervi e dei muscoli già notate durante la degenza dell'infermo nell'ospedale. Tali alterazioni sono più evidenti a sinistra che a destra.

Da questa storia noi apprendiamo che l'infermo è ancor giovane (33 anni) ha un'eredità neuropatica (madre emiplegica), ed è israelita (eredità di razza). Egli sofferse inoltre ripetutamente d'infezione malarica e reumatica, abusò di vino e per la sua professione si espose a fatiche, all'intemperie ed a mille disagi. Sappiamo infine che pochi giorni avanti l'inizio della malattia, soffrì di un trauma al capo.

Tale malattia si manifestò bruscamente durante un lavoro muscolare grave, senza però sintomi cerebrali, ictus, vertigini, stordimento; e lo svolgersi dei sintomi fu così rapido che, dopo pochi mesi, il quadro clinico era completo. Il decorso, fino ad oggi di tre anni, ha presentato caratteristicamente delle oscillazioni d'inquietante gravezza e di miglioramenti tali, per l'alternazione dei sintomi e per la loro durata, da simulare una guarigione apparente come quella che gode presentemente l'infermo.

Analizzando i vari sintomi è facile il rilevare che i disturbi a carico della motilità sono nel nostro infermo i più gravi e i più evidenti. Trattasi di uno stato di debolezza generale, che si accompagna ad una facile stancabilità e ad un'abnorme esauribilità muscolare anche per i più piccoli e comuni movimenti.

Così vediamo questo stato di astenia permanente raggiungere col lavoro vari gradi di paresi e persino d'impotenza funzionale assoluta. E fatto rimarchevole è la facilità con cui l'infermo, dopo brevissimo riposo, riacquista la funzionalità e la forza primitiva dei suoi muscoli. Nè soltanto sono lese le grandi funzioni motrici (deambulazione, stazione, diversi movimenti degli arti, del collo, ecc.), ma anche le più fine e le più delicate (movimenti dei bulbi oculari, favella, masticazione, deglutizione, ecc.). Come pure non solo sono presi i muscoli volontari, ma anche alcuni degli involontari: muscolo cardiaco, muscoli respiratorî (tachicardia, dispnea), tonaca muscolare dello stomaco (atonia gastrica), ecc.

I diversi disturbi motorî inoltre non permangono tutti contemporaneamente con la stessa intensità, e presentano delle particolarità degne di nota. Così noi notiamo che alcuni muscoli sono colpiti più che altri, e che anzi talora si pre-

sentano permanentemente paralizzati (muscoli elevatori delle palpebre superiori, muscoli del facciale inferiore).

Importante a rilevare è anche la emiparesi sinistra, che, pel modo di presentarsi, per la mancanza dell'esagerazione dei riflessi, di disturbi della sensibilità e sopratutto per la specificità dei suoi caratteri (facile esauribilità, ecc.) non può essere considerata che come un aggravamento del processo generale localizzato al lato sinistro. Infatti l'infermo si accorse della diminuzione della forza muscolare a sinistra quando, pur migliorando i sintomi motorî generali, notava che tal miglioramento non progrediva di pari passi d'ambo i lati del corpo. Altra particolarità sono pure gli attacchi bruschi di debolezza o generale o limitata ad alcuni territori muscolari adibiti a speciali funzioni; così l'infermo è preso subitamente da un accesso di soffocazione, da una brusca disartria, ecc. Questi accessi non furono accompagnati mai da disturbi cerebrali.

In ultimo notiamo le varie oscillazioni presentate da questi disturbi motorî. Alcune erano giornaliere, come la remissione dei sintomi nelle prime ore del mattino (ptosi meno manifesta, ecc.); altre più o meno brevi ed in evidente relazione con le vicende atmosferiche e con gli esercizi muscolari. Infine dei lunghi periodi di gravezza estrema e di apparente guarigione.

A carico della sensibilità osserviamo solo qualche volta delle parestesie sotto forma di leggiere sensazioni come di bruciore diffuso per lo più agli arti, e null'altro. I sensi specifici sono normali. Solo la visione diveniva incerta se di soverchio affaticata.

I riflessi sono normali: però anche qui talvolta si è notato il fenomeno dell'esaurimento per il riflesso rotuleo e per il pupillare a tutti gli stimoli. Abbiamo visto anche come non esistono atrofie muscolari degenerative. L'appiattimento degli spazi interossei e delle eminenze tenar ed ipotenar, mancando su questi muscoli la reazione degenerativa e le scosse fibrillari, non può essere considerata che come atrofia semplice dei piccoli muscoli della mano. Ma importante e strano disturbo trofico è l'ispessimento della pelle da noi rinvenuto su una vasta regione della superficie del corpo.

Tale ispessimento può essere considerato come un vero edema? Certamente no. Non è edema da disturbi idraulici per lesioni cardiache, nè per alterazioni renali sia per l'integrità di questi organi che per i caratteri degli edemi stessi. Tanto meno possiamo pensare agli edemi cachettici.

Nella mancanza assoluta di lesioni organiche si potrebbe sospettare l'edema isterico, quale può essere l'edema bleu o l'edema bianco. L'edema bleu è duro con colorazione marcatamente azzurra; insorge bruscamente; la sua durata è breve, e rapidamente scompare. La sua produzione è sotto l'influenza di una crisi isterica, di un'emozione, ecc., ma anche senza causa apparente. Limitato, predilige le estremità superiori; per lo più, solo la mano o il pugno; ha confini netti e si accompagna a disturbi di temperatura locale; tale edema va unito ad altri fenomeni isterici.

L'edema bianco, simile al precedente, cioè limitato (e qui per lo più agli arti inferiori) e transitorio, ne diversifica pel colorito della pelle, che è bianco.

Come si vede, tali edemi sono lontani dal presentare i caratteri riscontrati nel nostro infermo.

In fine dobbiamo escludere trattarsi di un edema angio-neurotico, il quale ha per segno fondamentale la transitorietà, da poche ore fino al massimo di una giornata. Sua sede prediletta sono gli arti, specialmente all'intorno delle articolazioni, dentro le quali talora hanno luogo dei versamenti; ed è accompagnato spesso da altri disturbi trofici della pelle.

Non è il caso di ricordare i disturbi vasomotori, riferibili ad altre malattie nervose: nevriti, ecc.

Ma una somiglianza col sintomo di cui ci occupiamo, la troviamo nei cosiddetti falsi edemi, cioè in quelle alterazioni trofiche della pelle, che si rincontrano nell'elefantiasi, nel primo stadio della sclerodemia, nel mixoedema, ecc. Escludiamo *a priori* l'identità tra ciascuna di queste forme e la malattia del nostro infermo; solo teniamo a concludere che come in esse, così in questa crediamo trattarsi di disturbi trofici del sottocutaneo e della pelle.

Il nostro malato ha presentato anche, in un certo periodo, una rapida diminuzione del peso del corpo, che potrebbe stare in rapporto con i disturbi della alimentazione (difficoltà nella prensione del cibo, masticazione e deglutizione e della digestione), o anche con alterazione più complessa del ricambio materiale.

Non esiste reazione degenerativa parziale nè totale, per quanto minutamente e scrupolosamente ricercata. La reazione miastenica del Jolly, specie in alcuni periodi della malattia, fu nettissima, non così sapremmo pronunciarci sulla reazione del Murri.

***

La storia del nostro caso ci presenta dunque un complesso di sintomi bulbari superiori e inferiori e spinali. In quale delle forme morbose che hanno di comune questa sindrome, dobbiamo noi collocare la malattia che affligge il nostro infermo? È facile escludere a prima vista le lesioni a focolaio del bulbo: come le emorragie, i rammollimenti da embolie e da trombosi, i tumori, la compressione del bulbo, la sifilide bulbare, le manifestazioni bulbari della paralisi generale e della tabe (tabe superiore), tumori e meningiti della base.

Escludiamo anche la paralisi pseudo-bulbare, le lesioni corticali doppie (Jeoffroy e Lepine), o sottocorticali del nucleo lenticolare e della capsula interna (Oppenheim e Simerling); la paralisi ascendente del Landry, la neurite bulbare, la mielite acuta bulbare, le manifestazioni bulbari del gozzo esoftalmico, la siringomielia, la sclerosi laterale amiotrofica con sintomi bulbari, la sclerosi a placche, e, da ultimo, una neurosi isterica a sintomi bulbari.

Così pure possiamo eliminare la polioencefalite superiore cronica (oftalmoplegia) e acuta (forma emorragica del Wernicke), e la paralisi recidivante degli oculomotori. Restano a considerarsi la paralisi labioglossolaringea, la polioencefalomielite, la malattia di Erb (Miastenia).

La paralisi labioglossolaringea di Duchenne ha sviluppo, decorso e caratteri

molto diversi da quelli presentati dal nostro caso. Insorge dai 40 ai 65 anni; l'inizio è subdolo, il decorso lento, progressivo, fatale, senza remissioni, soste, nè miglioramenti. Lo svolgersi e il succedersi dei sintomi è ben determinato.

Inoltre l'atrofia precede la paralisi. Sono presi prima la lingua, poi le labbra, con tutti i muscoli innervati dal facciale inferiore, indi il laringe, i muscoli della deglutizione ed eventualmente anche altri. Le parti colpite presentano contrazioni fibrillari e reazione degenerativa.

La paralisi labioglossolaringea può accompagnarsi primitivamente o secondariamente coll'atrofia muscolare progressiva, nella qual forma le localizzazioni degli arti presentano il decorso tipico della forma Aran-Duchenne. È da ricordarsi però che sono stati descritti casi rarissimi di paralisi bulbare di Duchenne con lesioni dei muscoli oculari, di quelli della nuca, del facciale superiore, dei muscoli innervati dal trigemino motore, ecc., come pure è stata notata talora mancanza di atrofia e di alterazioni elettriche.

Come si vede, sono fin troppe le divergenze di questa forma dalla malattia da noi narrata.

La polioencefalomielite è prodotta da un'alterazione di tutta la colonna motrice bulbo-protuberanziale e spinale: Guinon e Parmentier (1) vorrebbero assimilarla alla paralisi bulbare tipica di Duchenne (polioencefalite inferiore) e alla atrofia muscolare spinale progressiva Duchenne-Aran (poliomielite), dalla cui associazione colla polioencefalite superiore nascerebbe tale sindrome morbosa.

E più propriamente le lesioni cominciate p. es. nel bulbo non si arresterebbero; ma diffondendosi raggiungerebbero il midollo. Allora avrebbe luogo una atrofia che in qualche caso prenderebbe il tipo Aran-Duchenne, cominciando dai muscoli della mano; in altri casi il tipo clinico della paralisi spinale anteriore subacuta. Infine alle volte l'atrofia non assumerebbe nessun tipo ben definito e sarebbe più o meno generalizzata. Però alcune volte la malattia comincierebbe senz'altro colla forma Aran-Duchenne, a cui terrebbe dietro la paralisi bulbare di Duchenne e l'oftalmoplegia. Comunque sia, tale malattia avrebbe un andamento alle volte subacuto, alle volte lento e progressivo, senza presentare remissionin è essere suscettibile di guarigione. Quali sintomi speciali sarebbero da notare: assenza dei disturbi della sensibilità, della paralisi della vescica e del retto; e invece presenza di contrazioni fibrillari nei muscoli atrofizzati o in via di atrofia e della reazione degenerativa. Il reperto anatomico sarebbe sempre positivo.

Secondo altri autori invece (Kalischer, Oppenheim) il quadro della polioencefalomielite non sarebbe così ben definito, nè avrebbe raggiunto alcuna precisione e solidità, e in ogni modo non avrebbe nulla a che fare con la paralisi bulbare di Duchenne e con l'atrofia muscolare progressiva Duchenne-Aran. Pure coesistendo sintomi bulbari e spinali la polioencefalomielite, secondo tali autori, avrebbe un decorso molto irregolare, le localizzazioni non avrebbero nulla di ca-

(1) Guinon Parmentier. — *De l'Ophthalmoplegie externe combinée à la Paralyse glosso-labio-laringée et à l'atrophie muscolaire* — Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière 1890-1891.

ratteristico: l'attacco dei nuclei bulbari non sarebbe uguale, le atrofie muscolari talora mancherebbero, altre volte comparirebbero tardi, non raggiungendo mai un notevole sviluppo. Talora si avrebbe un decorso a tappe e remissioni notevolissime e lunghe, e talvolta anche con oscillazioni giornaliere. Il reperto ora sarebbe negativo ora positivo.

In ultimo la mancanza di tremori fibrillari e di reazioni elettriche degenerative, la presenza del fenomeno dell'esauribilità al lavoro, del ritorno della forza dopo breve riposo da alcuni notata e la guarigione pure da alcuni ammessa renderebbero più che mai confusi ed incerti i confini di questa malattia.

Ma dove troviamo un'analogia perfetta con la sindrome presentata dal nostro infermo è nella malattia di Erb (miastenia), di cui ora ci intratteremo più diffusamente a parlare.

Essa è caratterizzata da uno stato di astenia muscolare, più o meno diffusa, la quale non è continua ma si rende rapidamente manifesta col lavoro dei muscoli lesi e si dissipa col loro riposo anche breve. Quasi tutti i muscoli volontari possono esservi presi, tanto quelli animati dai nervi bulbo-protuberanziali come quelli animati dai nervi spinali, i primi però a preferenza di questi: quindi ptosi, diplopie, strabismo apparente, disturbi della masticazione, deglutizione, fonazione, ecc. L'affezione scende poi ai muscoli della nuca, del collo, del tronco, e degli arti, con disturbi nei varii movimenti. Notevole che tutti questi muscoli vengono sempre colpiti a gruppi secondo le loro determinate funzioni. L'ordine dello svolgersi dei sintomi non è però sempre questo da noi descritto. La malattia alle volte si inizia agli arti e poi si diffonde in alto: altre volte invece è limitata soltanto al bulbo.

Il decorso è vario da pochi mesi ad anni, con remissioni così lunghe da simulare guarigioni e con oscillazioni anche nello spazio di una giornata. In genere nelle ore vespertine i sintomi sono più accentuati che al mattino. L'esito è quasi sempre la morte, che per lo più si verifica sotto accessi di soffocazione per paralisi dei muscoli del respiro. Il reperto è negativo. Non si riscontrano atrofie, scosse fibrillari, disturbi della sensibilità, dei sensi specifici, della vescica e del retto, nè alterazioni dei riflessi e della psiche. Manca anche la reazione degenerativa ed in suo luogo si ha la reazione miastenica del Jolly. Tale sarebbe la sindrome per i casi tipici; ma, come vedremo, sono stati descritti nel decorso di questa malattia anche dei sintomi all'infuori della sfera motoria.

Le denominazioni che essa ebbe furono varie. E così l'Erb la descrisse sotto il titolo di « Complesso di sintomi verosimilmente bulbare ». Oppenheim la chiamò « Paralisi bulbare cronica progressiva senza reperto anatomico » lo Strümpell « Paralisi bulbare astenica » il Jolly « Myastenia gravis pseudo-paralitica; » Marinesco « Paralisi bulbare astenica discendente » Bernhardt « Paralisi nucleare periodica alternante encefalitica e mielitica » ed infine il Murri ne descrisse un caso sotto il nome di « Malattia d'Erb » denominazione da noi adottata che egli propone onde evitare di far cenno con altre parole alla sede ed alla natura del processo morboso non ancora ben noto.

### Storia della malattia.

Le prime notizie sopra questa malattia le dobbiamo al Wilks, il quale nel 1870 aveva notato un nuovo tipo di paralisi bulbare sistematizzata, con reperto anatomico negativo; ma fu Erb che, nel 1878, avendo osservati tre casi di sindrome bulbare differenziabili dalla paralisi bulbare Duchenne, descrisse per il primo molto nettamente questa malattia. Più tardi furono pubblicati altri casi simili, senza però compararli a quelli di Erb.

Oppenheim nel 1887 pubblicò un nuovo caso facendo risaltare l'assenza del reperto anatomico. Ne seguirono altri di Eisenlohr (1887), Bernhardt (1890), Shaw (1890), Goldflam (1891), Senator (1892), Hoppe (1892), Remak (1892).

Anche qui si trattava di paralisi bulbari senza reperto anatomico. Goldflam poi, nel 1893, avendo avuto l'opportunità di osservarne altri tre esempi, con esito in guarigione, crede per analogia con altre paralisi transitorie post-infettive o tossiche, che la malattia debba ascriversi a tossine che agiscono paralizzando senza ledere i centri. Poi abbiamo il Majer (1894), il quale descrive un caso di sindrome di Erb con reperto positivo (alterazioni nelle fibre intramidollari delle radici anteriori spinali e dell'ipoglosso). Nello stesso anno il Kalischer ne pubblicò uno, anch'esso con reperto positivo, ma nel quale le lesioni avevano un'altra sede. Egli infatti riscontrò degenerazione e atrofia delle cellule ganglionari della sostanza grigia del midollo spinale e del bulbo. Questa pubblicazione è una delle più interessanti, poichè in essa il Kalischer colla scorta di numerosa letteratura dimostra l'esistenza di molti esempi di polioencefallite e polioencefalomielite a reperto negativo, che presentarono nel loro decorso gli stessi sintomi dell'esaurimento, delle remissioni, delle recidive, ecc., concludendo doversi considerare la malattia di Erb come niente altro che una forma di polioencefalomielite. Segue il Jolly (1895), che per il primo parla della reazione miastenica, il Pineles con quattro casi, e lo Strümpell il quale con un ottimo lavoro critico fa una selezione dei casi puri sino allora descritti e con reperto negativo da quelli impuri o con reperto positivo, che egli non mette nel novero della malattia di Erb. Nel 1895 esce un nuovo caso del Kalischer, cui tengono dietro nell'anno successivo altri del Koyewnikoff (2 casi), del Grocco (2 casi). Devic e Roux, Silbermark, Fajersztain, che polemizzano con Kalischer rifiutandone la teoria e facendosi fautori dell'autonomia della sindrome di Erb. Viene poi il lavoro del Murri, che consiglia invece di inscrivere per ora questa malattia sotto il capitolo del polioencefalomielite, dove trovano loro posto una quantità di forme morbose affini e non ancora nettamente differenziabili. Nel 1897 di nuovo il Kalischer nel pubblicare il terzo caso insiste ancor maggiormente sulla necessità di dover considerare la nostra malattia come una forma di polioencefalomielite subacuta o cronica. Dello stesso avviso sono anche il Brissaud e Santzenberg (1897). Importante è il reperto avuto dal Widal e Marinesco nel caso da essi publicato. Col metodo del Nissl infatti trovarono « cromatolisi » in diversi nuclei dei nervi cerebrali, per la quale alterazione essi credono si possa separare la

malattia di Erb dalla polioencefalomielite, che ha la stessa sede ma lesioni diverse.

Anche il Murri in una seconda comunicazione che fa seguito alla prima, avverte aver avuto lo stesso reperto della cromatolisi. Egli però eseguì l'autopsia 6 giorni dopo la morte.

Non riesce invece al Toby-Cohn il dimostrare la cromatolisi nel suo caso, il cui reperto fu negativo. Questo autore inoltre è pure del parere di fare una epurazione dei casi pubblicati, sostenendo con il Jolly, lo Strümpell, il Grocco, il Fajersztain doversi separare quelli che si allontanano dalle forme pure di astenia pseudoparalitica per non creare confusioni. Verrebbero così tolti di mezzo quei malati che presentarono contrazioni fibrillari, atrofie, ecc., e quei casi atipici, come quello del Kalischer, in cui furono trovate grossolane alterazioni.

Nel 1898 abbiamo le pubblicazioni del Saenger (2 casi), Eulenberg, Kostetzkii, Montesano, Laquer (2 casi) e Ballet.

Da ultimo, nel 1899, quelle del Senator, di Campbell, dello Schüle e la nostra. Anche lo Schüle non riscontrò cromatolisi.

Servendoci ora dei vari dati che ci vengono offerti da tutte queste storie, cerchiamo di venire ad uno studio dettagliato della malattia di Erb.

## Etiologia.

*Età.* — La malattia sembra colpire persone di qualunque età, però si nota una preferenza spiccatissima per la giovanile: infatti sopra 50 casi, di diversi autori, da noi osservati, il nostro incluso, 32 riguardano individui dai 12 ai 35 anni: gli altri 18 dai 35 in su. Giova però ricordare che nei 50 casi abbiamo compreso tanto quelli tipici come quelli atipici, da alcuni non accettati. Così resta spiegato perchè il nostro computo è differente da quello di altri.

*Sesso.* — Tanto gli uomini che le donne vengono colpiti pressochè ugualmente.

*Professione.* — Sebbene si riscontrino più particolarmente affetti dalla malattia di Erb gli addetti a lavori manuali ed a fatiche (operai, contadini, inservienti, scrivani), pure non ne sono risparmiate le persone agiate (casi di Grocco, Murri). Notevole è poi l'avere osservato iniziarsi la malattia con disturbi nella favella in un predicatore (Peneles) e in una maestra (Goldflam).

*Eredità.* — Gli AA. non accennano quasi mai ad eredità neuropsicopatiche.

*Cause occasionali.* — Nella gran maggioranza dei casi non si riesce a stabilire alcuna causa diretta.

Alcune volte però il processo si è sviluppato durante la convalescenza e talora anche molto tempo dopo delle più comuni malattie infettive acute: così troviamo il tifo nei casi di Goldflam, Pineles; l'influenza in quelli di Remak, di Pineles, del Kalischer, del Grocco; l'eresipela nel caso del Murri; la difterite ed altre forme di angina nei casi di Pineles, Saenger, Eulemberg; l'enterite acuta in quello di Shaw.

Talvolta si è iniziata durante il corso d'infezioni croniche: tubercolosi e malattie broncopolmonari croniche nei casi di Widal, Laquer, Brissaud, ecc.

È dubbio se anche la sifilide dia il suo contributo etiologico, perchè nei due casi del Senator e del Devic e Roux, sebbene i soggetti abbiano riportato una ulcera, pure mancarono in essi altre manifestazioni sifilitiche.

Ricordiamo anche come sia stata notata la coincidenza della sindrome di Erb con altre malattie generali: gotta (Laquer), diabete (Brissaud e Lautzenberg), cloroanemia (Goldflam, Grocco, Laquer, ecc.). Nel caso ultimo del Senator, la malattia si sviluppò mentre l'infermo era affetto da sarcomi multipli, albumosuria e grave anemia.

Nel caso di Jolly la malattia insorse in un individuo affetto da atrofia muscolare progressiva, tipo facio-scapolo-omerale: e in quello di Eisenlohr l'ammalato soffriva di attacchi emicranici di antica data, accessi che si ripetevano nel principio di ogni peggioramento della malattia.

Altre volte causa occasionale prossima è stato un raffreddamento: così nei casi del Senator, dello Strümpell, Kojewnikoff, Fajresztain, Montesano.

Sono stati imputati pure la insufficienza dell'alimentazione (Fajersztain), gli eccessi di lavoro muscolare (Jolly) e mentale (Kalischer), i disturbi mestruali e malattie ginecologiche (Bernhardt, Kojewnikoff, Kalischer).

Tra gli abusi notiamo solo uno dei malati di Kalischer, che abusò di fumo, e il nostro che bevve smodatamente. Nel caso dello studente del Grocco vi sarebbero anche gli eccessi venerei.

Riassumendo non troviamo dunque alcuna causa specifica della sindrome di Erb. Però per l'essersi essa iniziata durante e dopo le più svariate infezioni, sotto intossicazioni, stati discrasici, ecc., condizioni tutte debilitanti per l'organismo, si può ritenere che tutto ciò che in qualsiasi modo diminuisca la resistenza fisiologica dell'organismo possa, per circostanze speciali che a noi sfuggono, prepararne il terreno.

### Inizio della malattia.

L'inizio della malattia per lo più è brusco. Su 45 casi in cui è accennato il modo di principiare di essa, in 32 fu quasi improvviso, in 13 più o meno graduale ma sempre relativamente rapido.

La malattia ora cominciò con sintomi bulbari, ora con sintomi spinali, ora durante lavori muscolari, specie dei muscoli colpiti, ora nel più completo riposo. Così alcune volte notiamo che l'individuo è preso improvvisamente da diplopia e da ptosi (19 volte), altre volte da improvvisa debolezza dei muscoli della nuca, da difficoltà nel masticare, nel deglutire, da disartria. Notevole nel caso di Campbell, nel predicatore di Pineles, nella maestra di Goldflam, che la malattia esordì con improvvisa difficoltà della parola, incolta mentre i tre malati per la loro professione erano intenti al canto, alla predicazione, all'insegnamento orale.

Cominciando la malattia con sintomi spinali aprono la scena disturbi paretici del tronco e delle estremità (paresi delle gambe, delle braccia, paresi gene-

rale). Anche qui talora la debolezza incoglie l'individuo nel pieno riposo, ma più di frequente durante o dopo lavori muscolari. Così nel secondo caso di Grocco l'inferma fu colpita da stanchezza alle braccia in seguito ad eccessi nel lavoro di queste; nel caso di Pineles paresi improvvisa alle gambe durante una passeggiata; nel caso del Jolly l'ammalato cadde per paresi delle gambe nel camminare; nel caso del Murri paresi improvvisa delle gambe nel far le scale; il nostro l'ammalato fu colpito da improvvisa debolezza degli arti nel salire le scale portando un peso.

È da ricordare il malato del Silbermark, nel quale la malattia si iniziò colla paralisi del quarto e del quinto dito della mano destra.

Talora la malattia incomincia però con fenomeni più complessi e più numerosi, presentandosi anche promiscuamente sintomi bulbari e sintomi spinali.

È da ricordarsi in ultimo che i sintomi motorî iniziali qualche rara volta sono stati accompagnati da altri fatti extramotorî: cefalea (Erb-Goldflam), deliqui (Goldflam), fotofobie, scintillazioni (Goldflam, Bernhardt), senso di confusione (Kalischer), dolori negli arti colpiti (Laquer), vomito nervoso (Grocco), parestesie dolorose (Godlflam), dolori alle braccia e alle gambe (Schüle), ecc.

Comunque iniziasi la malattia, essa rapidamente da pochi giorni ad un massimo di qualche mese raggiunge il quadro clinico completo.

## Decorso.

La malattia ha un decorso tipico, presenta cioè delle oscillazioni caratteristiche e variabilissime. Alcune volte dopo aver completato il suo quadro clinico, di una durata più o meno lunga, recede, attenua i suoi sintomi talora fino alla loro scomparsa e simula una vera guarigione, permanendo a lungo in questo stato.

Furono questi periodi di remissioni della malattia che ingannarono i primi osservatori nel dichiarare guariti casi che seguivano il loro tipico andamento. Così il Sölder pubblicò un caso di paralisi bulbare osservato già prima del Goldflam e che questi aveva dichiarato guarito, il quale dopo mezzo anno di sosta ripresentò tutti i sintomi della malattia con i caratteri di una vera e propria recidiva.

Forse gli altri casi dichiarati guariti e perduti di vista dagli AA. non ebbero un esito diverso.

La durata di questi periodi è variabile, da pochi mesi a qualche anno. La più lunga remissione notata è quella nel caso del Bernhardt, di 3 anni.

Oltre le lunghe oscillazioni accennate, talvolta la malattia ne presenta altre più brevi, con una variabilità nei sintomi meno accentuata, al che si riferiscono le *giornate buone* e le *giornate cattive* della malata del Murri e di altri autori.

Tali oscillazioni sembra che alle volte siano in rapporto con le mutate condizioni atmosferiche, con un maggiore o minore sciupio di forze, con più o meno lievi malattie intercorrenti; altre volte non si riesce a scoprirne la vera causa. Infine sono state notate da parecchi autori (Goldflam, Shaw, Pineles, Kojew-

NIKOFF, GUASTONI, LOMBI, ecc.) delle variazioni giornaliere con remissioni mattutine e peggioramenti serotini.

Alcuni degli scrittori danno gran peso a tale decorso oscillante della malattia da rifiutare senz'altro i casi che non lo hanno presentato. Noi lo abbiamo riscontrato in tutte le storie della malattia di Erb da noi lette, eccetto nel caso del BERNHADT, in cui la malattia pure avendo il quadro tipico sintomatico conservò tuttavia un decorso continuo; in altri casi sono mancate talora le oscillazioni giornaliere (MURRI, ecc.).

(*Continua*).

II.

II CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
diretta dal Prof. A. CARDARELLI

# Sulle anchilosi della colonna vertebrale

per il Dott. ARNALDO CANTANI juniore, preparatore.

(*Continuazione, vedi fascicolo 8*).

Anche nel secondo caso la diagnosi non può esser dubbia; si tratta infatti di un individuo senza precedenti ereditarii, di età adulta, ma non vecchio, con immobilità completa del segmento cervicale della colonna vertebrale e con notevole impedimento nei movimenti delle altre vertebre.

L'incurvamento della colonna vertebrale non è molto pronunziato in questo caso. Delle articolazioni annesse sono affette in principal modo quelle delle spalle; molto meno invece quelle coxo-femorali. Nè in queste, nè in altre articolazioni esiste alcuna deformità dei capi articolari.

La malattia è anche qui ad inizio superiore, essendo incominciata nel segmento cervicale. Se si pone mente alla brevità del tempo in cui si è manifestata la malattia (poco più di un anno), si resterà anzi meravigliati del come abbia potuto in sì poco tempo aggredire quasi tutta la colonna vertebrale, estendendosi anche, sebbene in modo leggiero, alle articolazioni delle cosce.

Anche in questo caso, come nel primo, non abbiamo alcun segno di reumatismo acuto o cronico pregresso; fra le malattie però da cui è stato preso l'infermo antecedentemente, spicca in modo chiaro la sifilide, di cui non si può assolutamente porre in dubbio l'esistenza. Se si considera inoltre che in questo infermo la cura antisifilitica energicamente praticata ha avuto un esito molto favorevole nel senso che ha fatto scomparire i dolori migliorando contemporaneamente la motilità delle articolazioni ammalate, non si può fare a meno di dare una grande importanza alla sifilide.

Casi di anchilosi vertebrale in cui è chiaramente dimostrata l'esistenza della sifilide, non mancano nella letteratura.

Anche nel caso tanto interessante dell'ASCOLI, malgrado che l'A. sia inclinato

ad escluderla, non si può fare a meno di attribuire alla sifilide gran parte dei disturbi sofferti dall'infermo.

Ammettendo dunque nel nostro caso la sifilide, dobbiamo noi senz'altro ritenere che si tratti veramente del quadro dell'anchilosi della colonna vertebrale? O non potrebbe trattarsi di lesione sifilitica di altro genere localizzatasi sulla colonna vertebrale?

Si potrebbe pensare in primo luogo a carie sifilitica nel segmento cervicale o dorsale delle vertebre; si sarebbero però dovute riscontrare delle deformazioni sia alla semplice palpazione della rachide, sia all'esame radiografico fatto dell'infermo, che invece è riuscito completamente negativo. I sintomi presentati inoltre dall'infermo non collimano per nulla con quelli della carie sifilitica delle vertebre: in primo luogo il processo non è localizzato in un sol punto; non esistono punti dolenti determinati; vi è diffusione del processo oltre che a tutto il segmento cervicale anche a quello dorsale e nelle altre porzioni della colonna vertebrale, senza contare la compartecipazione al processo anche delle articolazioni scapoloomerali e coxofemorali.

Neppure i dolori straordinariamente forti subìti dall'infermo sul torace, potrebbero far pensare a fatti di compressione delle radici dei nervi intercostali per carie sifilitica: anzitutto i dolori sono troppo diffusi in tutto il torace per poter pensare a un fatto simile; dall'altro lato mancano disturbi nervosi di altro genere: la sensibilità sul torace e sulle braccia è integra; non vi è alcuna atrofia muscolare; non possiamo perciò ritenere queste parestesie come di origine vertebrale, tanto più che la cura antisifilitica, migliorando i fatti dolorifici, non ha di molto giovato alla motilità del segmento cervicale.

Per ciò che riguarda poi la palpazione della colonna vertebrale, se esiste dolorabilità alla percussione, questa è modica e non è localizzata in un solo o in diversi punti speciali; essa è diffusa per tutto il segmento cervicale ed oltre sino alla 5ª vertebra dorsale; dalla 6ª dorsale in poi la dolorabilità diminuisce ma non cessa completamente. Anche per queste ragioni non si può quindi parlare di un processo localizzato ad un sol punto della colonna vertebrale. Non esiste inoltre in nessuna delle parti accessibili delle vertebre e delle altre articolazioni alcuna deformità palpabile.

Nel nostro caso bisogna però considerare un'altra possibile causa del processo vertebrale: le numerose e continue infezioni blenorragiche sofferte dall'infermo. L'artrite gonorroica è stata osservata da parecchi autori; per ciò che riguarda poi particolarmente la colonna vertebrale esistono nella letteratura parecchi casi di anchilosi della colonna vertebrale dovuta a blenorragie pregresse. Bradfort ne cita due casi, J. Russell (31), ricorda un infermo con rigidità completa della colonna vertebrale, rigidità prodotta da ripetuti attacchi di artrite gonorroica in tutte le articolazioni. È pure notevole un caso riferito dal Bignami (32) in cui l'irrigidimento delle vertebre era dovuto alla stessa causa. In tutti questi casi però l'alterazione nelle articolazioni era prevalentemente deformante; possiamo perciò semplicemente su questo criterio escludere completamente che nel nostro caso si fosse trattato di artrite blenorragica della colonna vertebrale.

Nell'anamnesi non troviamo, oltre della sifilide, alcuna causa speciale che abbia potuto determinare la malattia, se si escludono le solite cause reumatizzanti.

Dobbiamo dunque ammettere che anche in questo caso si tratti di anchilosi della colonna vertebrale del tipo clinico descritto dallo Strümpell, ammettendo fra le cause della malattia anche la sifilide.

***

Singolarmente interessante riesce lo studio del terzo caso; in esso la malattia è strettamente limitata al segmento cervicale della colonna vertebrale ed alle articolazioni delle arcate mascellari. Le rimanenti vertebre e tutte le altre articolazioni sembrano del tutto integre. Anche qui non si osserva, sia all'esame manuale, sia all'esame radiografico, alcuna deformità nelle ossa.

Dobbiamo ora escludere questo caso da quelli tipici di anchilosi vertebrale tipo Strümpell, solamente perchè in esso il processo anchilosante è strettamente limitato? O non potrebbe trattarsi di artrite deformante delle articolazioni del collo?

Di quest'ultima malattia esistono numerose descrizioni sia nella letteratura antica che nella moderna. Così in un caso descritto da Diodato Borrelli (33) illustrato da autopsia del Petrone (34), nel caso del Rotter (35) (*Artritis deformans der Articulatio atloepistrophea*) in parecchi casi citati dal Testi, ecc.

In tutti questi casi però i fenomeni di compressione sul midollo erano imponentissimi; nel caso del Rotter vi furono crampi clonici, paralisi, ecc.

Il Cardarelli ebbe agio di osservare recentemente in casa sua un caso simile.

Trattavasi di un ammalato trentenne, senza dati ereditari, con un figlio epilettico. Otto giorni prima di presentarsi alla visita ebbe un dolore fortissimo alla cervice (egli indicava col dito specialmente a destra tra la vertebra prominente e le inferiori), dolore che si estendeva sino all'occipite. Sulla nuca non si poteva neppure poggiare il dito, tanto era forte il dolore che vi si risvegliava. Dai primi giorni avvertì diplopia e poi vista molto offuscata in ambedue gli occhi. Da 3-4 giorni ha avuto anche torpore al braccio destro.

Il capo era completamente immobile sul collo ed in posizione di flessione quasi completa. Mentre il Cardarelli l'osservava, l'infermo cadde a terra come tronco inerte perdendo la coscienza; si riebbe da questo svenimento, ma mentre era portato all'ospedale morì di botto senza pronunziare parola.

L'artrite deformante dell'articolazione atloepistrofea non è dunque cosa di piccolo conto per i fenomeni di compressione ch'essa molto facilmente esercita sul bulbo. Nel nostro ammalato mancava invece completamente qualsiasi disturbo nervoso, eppure doveva esservi certamente un'anchilosi dell'articolazione atloepistrofea.

I movimenti infatti di rotazione del capo sul collo, movimenti propri di questa articolazione, erano del tutto aboliti, mentre la flessione e l'estensione del collo, per quanto immensamente inceppate, esistevano ancora. Nè la mancanza di disturbi nervosi si può spiegare col decorso della malattia; per un'artrite deformante dell'articolazione atloepistrofea il decorso sarebbe stato troppo lungo,

se, anche a non voler tener conto del caso acutissimo osservato dal Cardarelli, si pensa al decorso abbastanza breve degli altri casi.

Esiste quindi nel nostro ammalato un fatto abbastanza caratteristico, l'anchilosi cioè dell'articolazione atloepistrofea senza alcuna traccia di disturbi nervosi, possiamo perciò ammettere con una certa probabilità che il processo anchilosante di questa articolazione e delle altre articolazioni vertebrali, anzichè essere di natura deformante, sia identico a quello osservato dallo Strümpell nei suoi casi. Si potrebbe pensare in questo caso ad un processo iniziale di tubercolosi; l'esito completamente negativo della prova della tubercolina ci fa senz'altro rigettare quest'ipotesi.

Potremmo dunque spiegarci la localizzazione così limitata del processo, considerando anzitutto la brevità del tempo da cui è incominciata la malattia. Perchè non dovremmo dall'altro lato ammettere che l'affezione descritta dallo Strümpell possa limitarsi, almeno per un certo tempo, completamente ad un segmento della colonna vertebrale?

Nelle articolazioni del nostro ammalato non troviamo alcun dato che ci indichi un reumatismo cronico pregresso o altro dato etiologico importante; le stesse articolazioni ammalate lo sono caratteristicamente, come nella malattia dello Strümpell e non come nel reumatismo articolare. Se non vi fosse affezione simultanea delle articolazioni mascellari si potrebbe anche pensare ad affezioni di altro genere; ma con un'anchilosi così caratteristica delle mascelle non credo che si possa negare l'identità della malattia sofferta dal nostro infermo con il processo di anchilosi descritto dallo Strümpell.

A me sembra perciò che si debba classificare anche questo caso fra quelli tipici della malattia di cui ci occupiamo, poichè, lo ripeto, se da un lato non abbiamo nessuna ragione per non ammettere che ci troviamo dinanzi ad un processo iniziale, dall'altro lato i fatti di anchilosi, sebbene non generalizzati, sono quelli caratteristici dell'affezione di cui facciamo oggetto di studio.

Sulla compartecipazione al processo delle articolazioni mascellari ho già richiamato l'attenzione a proposito del primo caso; in questo infermo l'anchilosi di queste articolazioni era così notevole da permettere appena appena l'apertura della bocca per qualche centimetro.

Riguardo alle cause etiologiche, in questo terzo caso tutto è oscuro; non vi è mai stato reumatismo articolare nè acuto nè cronico. L'infermo si è esposto molto alle cause reumatizzanti; egli stesso ritiene che queste gli abbiano prodotto i disturbi di cui egli soffre; si potrebbe attribuire qualche responsabilità anche all'influenza di cui soffrì un anno prima di cadere ammalato; ma ciò non mi sembra abbastanza chiaramente dimostrato.

*
* *

Ho raggruppato qui questi tre casi perchè essi mi sembrano tutti e tre *tipici* della malattia dello Strümpell; esiste in essi infatti rigidità completa di tutta o di parte della colonna vertebrale, senza deformità alcuna nelle articolazioni.

Sempre si è notata compartecipazione al processo delle sole grandi articolazioni e fra queste, due volte si è avuto anchilosi delle articolazioni mascellari.

Richiamo poi specialmente l'attenzione del lettore sul fatto che in nessuno di questi tre casi esiste sia fra le cause etiologiche sia come complicazione del processo la benchè minima traccia di reumatismo articolare acuto o cronico. Possiamo perciò fin d'ora trarre la conclusione che nell'irrigidimento della colonna vertebrale e delle grandi articolazioni il reumatismo articolare può essere del tutto estraneo.

Non è così invece nel caso che segue e di cui credo utile dare una minuta descrizione.

### Osservazione IV.

C. G., di anni 34, da Marcianise, donna di casa benestante. Nessun dato ereditario. Maritata da 11 anni, due figli sani. Il marito non ha mai sofferto di sifilide. L' inferma ha abitato sempre in un clima piuttosto umido, nessun abuso della vita, salvo quello del vino, di cui è molto avida.

L'inferma ha sofferto dall'età di 17-18 anni di dolori reumatici alla nuca con un certo impedimento nei movimenti del collo. I dolori non erano però molto forti e non le impedivano di accudire alle faccende domestiche.

All'età di 23 anni ha sofferto di dolori fortissimi nell'articolazione sacroiliaca e coxofemorale di destra.

All'età di 25 anni dolori nell'articolazione del piede destro con gonfiore leggiero e rossore.

All'età di 26 anni dolori ai lombi e qualche volta al ginocchio destro.

A 28 anni iridite all'occhio sinistro. Un medico le prescrisse delle iniezioni di sublimato; fu poi curata localmente con atropina, cocaina e sanguisugio. Guarì in 8 giorni.

Com'è detto nell'an. remota l'inferma ha sofferto sin dall'età di 17-18 anni di dolori alla nuca. Da circa 7-8 anni essa si accorse di una certa rigidità nella colonna vertebrale e specialmente nel collo; ricorda anzi che consultò diversi medici, che le prescrissero l'ignipuntura, il busto ingessato, ecc. Da quell'epoca sino ad oggi l'irrigidimento del collo è lentissimamente progredito, tanto che l'inferma è costretta a tenere la testa un po' curva e le riesce dolorosa e difficile l'estensione.

Da circa tre anni l'inferma soffre di una notevole esacerbazione dei dolori alla nuca, essa avverte come un senso di stiramento seguito da fortissimo bruciore che le s'irradia lungo tutta la regione occipitale, e specialmente a destra sino alla regione temporale di questo lato; si è notato in quest'epoca sulla nuca dell'inferma in prossimità dell'origine dei capelli un arrossimento e un gonfiore discreto, in un punto anzi i parenti notano un indurimento.

L'inferma anche in questi ultimi tempi ha sofferto quasi sempre di dolori vaganti in diverse articolazioni, ora ai lombi, ora alle ginocchia; 6-7 mesi fa essa fu pure assalita da dolori nelle spalle. Recentissimamente l'inferma fu assalita da forte dolore nel ginocchio destro, con gonfiore notevole ed elevazione della temperatura. In 7-8 giorni il dolore, in seguito a cure saliciliche cessò, rimase però un notevole idrarto che si è poi lentamente riassorbito.

L'esame dell'inferma non fa notare alcuna deformità nè alcun risveglio dolorifico nelle articolazioni. Colpisce a prima vista un leggiero incurvamento del segmento cervicale della spina dorsale, che costringe l'inferma a tenere un poco il capo all'ingiù e inclinato un tantino verso destra. Invitata l'inferma ad estendere il capo, non lo può fare che per un piccolissimo tratto e con sforzi grandissimi e dolori nella nuca: riesce invece alquanto meglio

nella flessione; il mento resta però, nel suo massimo sforzo, distante dal torace tre buone dita trasverse. I movimenti di rotazione del capo sul collo sono grandemente impediti.

Riesce all'inferma addirittura impossibile di curvarsi verso terra.

I movimenti di tutte le altre articolazioni sono normali; riesce alquanto difficile l'elevazione del braccio destro; vi è rumore di schricchiolio nell'articolazione del gomito destro.

L'esame minuto della colonna vertebrale non dà a vedere nessuna sporgenza anormale; notasi però sulla cute della nuca in prossimità della radice dei capelli un leggiero arrossimento che si diffonde sull'occipite perdendosi tra i capelli. Palpando il punto arrossito, notasi un leggerissimo gonfiore di consistenza pastosa e nel centro un indurimento della cute, perfettamente limitato, delle dimensioni di tre cent. di lunghezza e 1 1/2 dilarghezza, quanto una grossa nocciuola. La palpazione di questa zona di arrossimento è lievemente dolorosa.

La palpazione della colonna vertebrale è dolorosa solo se profonda. Al momento dell'osservazione non si notano deformità nelle diverse articolazioni; l'inferma dice che ha sofferto più di una volta gonfiore e rossore ai ginocchi, al polso della mano destra. Non vi sono atrofie muscolari, le diverse sensibilità sono integre, i riflessi normali, l'inferma soffre di stitichezza.

Ha fatto cura di joduro, acque alcaline, bagni termali caldi. In seguito specialmente a quest'ultimi i dolori sono del tutto cessati nell'estate ultima; l'irrigidimento della colonna vertebrale, specie nel segmento cervicale era anch'esso molto migliorato; nell'inverno successivo però l'inferma è tornata a peggiorare; le si è verificato forte gonfiore in ambedue le ginocchia con dolore e rossore abbastanza intenso; i dolori alla rachide sono pure aumentati, l'irrigidimento è divenuto di nuovo molto notevole.

In questo caso abbiamo dinnanzi a noi ripetute notizie di reumatismo articolare cronico di cui l'inferma ha sofferto sin dall'età di 17 anni o molto tempo prima che le si manifestasse l'irrigidimento del collo; anche durante gli ultimi tempi essa è stata assalita da gonfiore e dolore nelle ginocchia; non vi è quindi da dubitare che non si sia trattato di una affezione reumatica cronica, malgrado che mancassero le alterazioni caratteristiche nelle piccole articolazioni; solo una volta essa ha sofferto di dolore nelle articolazioni del piede destro, con gonfiore leggiero e rossore. All'epoca però del primo esame che io potetti fare dell'inferma, mancavano quasi tutti i segni caratteristici del reumatismo; si poteva notare solo un arrossimento sulla nuca con un leggiero gonfiore di consistenza pastosa ed un nocciuolo d'indurimento nel centro.

In questo caso dobbiamo dunque ammettere come certa l'esistenza del reumatismo cronico, in una forma però molto mite, e nello stesso tempo molto ostinata; poichè l'inferma va soggetta quasi ogni anno a ricadute. I riacutizzamenti del male non sono però molto intensi e riguardano a preferenza i fenomeni dolorifici; modico è il rossore e il gonfiore delle articolazioni affette; il processo reumatico si è quasi sempre limitato a poche articolazioni e fra queste ha preferito con maggiore frequenza le articolazioni dei ginocchi e il segmento cervicale della colonna vertebrale, solamente in questo tratto si è verificato un notevole irrigidimento, le altre articolazioni sono quasi tutte libere nei loro movimenti, se non si tien conto di un leggiero inceppamento nel braccio destro.

I tentativi terapeutici, massime i bagni caldi, hanno avuto in questo caso effetti benefici migliorando oltre dei dolori anche la motilità della colonna vertebrale.

Devesi ora aggruppare questo caso fra quelli tipici della malattia, così come

è stata descritta dallo STRÜMPELL, dichiarandolo identico ai casi precedentemente riferiti, o invece classificarlo fra i casi di reumatismo vertebrale puro e semplice?

Non si può anzitutto escludere che esista una certa somiglianza fra questo ed i casi precedenti, e poichè al momento dell'osservazione non esistevano fatti di reumatismo ben chiari, facilmente si sarebbe potuto confonderlo con i casi tipici di anchilosi vertebrale tipo STRÜMPELL.

E poichè in questi ultimi tempi si sono descritti come tipici parecchi casi che a mio parere debbonsi considerare come appartenenti al reumatismo, e poichè da alcnni autori si crede ancora che fra l'artrite deformante e la malattia descritta dallo STRÜMPELL non esistano differenze notevoli, credo utile di diffondermi un po' più ampiamente su questo argomento, riportando anzitutto alcuni casi tipici di reumatismo vertebrale, perchè se ne possa fare il paragone con questo e con i casi precedenti di morbo di Strümpell. Si vedrà allora chiaramente come sia molto più giusto l'aggruppare a parte i casi in cui la presenza del reumatismo è chiaramente dimostrata. Prima perciò di procedere oltre nella discussione descriverò brevemente i casi osservati.

### OSSERVAZIONE V.

A. S. di Napoli, cocchiere, ammogliato, con 4 figli di ottima salute. Niente sifilide. La moglie non ha avuti aborti.

La malattia attuale è cominciata da 4-5 mesi con un dolore intensissimo che dalla regione del collo scendeva in basso lungo tutta la spina, con impedimento notevole nei movimenti delle vertebre. Con l'insorgere di questo dolore si manifestò febbre abbastanza alta. Il dolore si generalizzò in seguito alle articolazioni delle mani, che gonfiarono notevolmente ora in un punto ora in un altro; vi era pure grande dolorabilità in queste articolazioni. L'irrigidimento della colonna vertebrale andò rapidamente crescendo, tanto che l'infermo non potendo muoversi assolutamente nel letto doveva essere aiutato per ogni suo minimo bisogno.

All'esame obbiettivo notasi una forte dolorabilità lungo tutta la colonna vertebrale. Il collo si presenta eminentemente rigido ed i movimenti ne sono grandemente impediti. Il capo è un po' tirato indietro, ed esplorando la porzione cervicale della colonna vertebrale si vede che la curva della sezione cervicale è molto accentuata tanto che infossando le dita si stenta a toccare le apofisi spinose delle vertebre; quando poi si giunge in corrispondenza dell'ultima vertebra cervicale e prima dorsale, si nota una prominenza e poi tutta la curva della colonna vertebrale è più accentuata. La pressione lungo il tratto cervicale è molto dolorosa, talchè l'infermo mal vi si presta; il dolore cresce ad ogni tentativo di movimento che l'infermo cerca di eseguire. Sono perciò completamente aboliti tutti i movimenti del collo.

Delle altre articolazioni, al momento dell'osservazione si nota tumefazione notevole dell'articolazione del pollice della mano destra; questa tumefazione è anche molto dolente. La pressione di quasi tutte le articolazioni riesce molto dolente.

Esiste anche inceppamento nei movimenti delle spalle, specie a sinistra, l'infermo sente un vivo dolore nei movimenti dell'arto superiore sinistro, dolore che s'irradia dalla spalla a tutta la colonna vertebrale.

La deambulazione è incerta pel vivo dolore che suscita all'infermo.

L'infermo accusa un indebolimento nei movimenti dell'arto superiore sinistro, tanto che invitato a stringere la mano, la stringe debolmente. Notansi anche atrofie muscolari abba-

stanza sviluppate sulle due spalle, specie nelle fosse sopra- e sottospinose, e nelle mani, specie nelle regioni tenare ed ipotenare.

La sensibilità tattile è molto debole nel braccio sinistro, la sensibilità dolorifica è anche essa diminuita, piuttosto conservata la sensibilità termica.

I riflessi sono normali.

Non credo che alcuno possa menomamente dubitare che non si tratti di un caso tipico di reumatismo vertebrale, con decorso abbastanza acuto. Le alterazioni caratteristiche nelle piccole articolazioni, sopravvenute contemporaneamente al dolore ed all'irrigidimento della colonna vertebrale, lo dimostrano molto chiaramente; ancora più dimostrativa è la presenza di febbre all'insorgere del processo. I disturbi nervosi abbastanza rilevanti osservati nell'infermo (paresi dell'arto superiore sinistro, atrofie muscolari nelle spalle e nelle mani, indebolimento delle diverse sensibilità nelle braccia) sono anch'essi un sintoma molto importante nel reumatismo vertebrale (Cardarelli) e nello stesso tempo rappresentano un carattere differenziale con l'anchilosi vertebrale dello Strümpell.

Un altro caso anch'esso molto chiaro di reumatismo vertebrale ma con decorso cronico, ebbi occasione di osservare recentemente nel dispensario del dott. Tinozzi.

### Osservazione VI.

Trattavasi di una ragazza poco meno che ventenne che da sei anni circa soffriva di reumatismo cronico che nelle sue riacutizzazioni colpiva a preferenza le articolazioni delle mani, producendovi gonfiore e rossore con forte dolorabilità.

All'epoca dell'osservazione l'ammalata si lagnava di rigidità completa del segmento cervicale della colonna vertebrale. Il capo era fissato sul collo in posizione di semiflessione; i movimenti di lateralità e di estensione erano completamente aboliti.

Sul collo non si notava nè arrossimento nè gonfiore; la palpazione non riusciva molto dolorosa; si notavano però due sporgenze ossee irregolari, una in prossimità della 4ª vertebra, e l'altra della 6ª cervicale; il collo inoltre sembrava ingrossato e tutto d'un pezzo.

Le articolazioni delle dita apparivano appena appena ingrossate per accrescimento dei capi articolari; la palpazione non faceva riscontrare in esse alcuna deformità.

Riferisco in ultimo un caso tipico di artrite deformante di origine gottosa, in cui i caratteri differenziali con la malattia dello Strümpell sono addirittura enormi.

### Osservazione VII.

N. N., di 40 anni, donna di casa, benestante.

Dal lato paterno gotta, diabete, nefrite cronica; dal lato materno gotta. Maritata senza prole.

All'età di 25 anni è stata assalita da forti dolori in tutte le articolazioni, escluse quelle vertebrali; vi fu febbre, gonfiore e rossore. Soffrì di questi dolori per circa 6 mesi. L'anno seguente fu assalita da forte dolore nel dito grosso del piede, che gonfiò fortemente e si si arrossì. Nello spazio di 15 anni ha poi alternativamente sofferto per circa 2 volte all'anno di attacchi di podagra e di poliartriti diffuse con riacutizzamento di tutti i fatti sopra citati. Ebbe anchilosi nelle articolazioni e deformità.

Da circa 10 anni soffrì d'irrigidimento completo della colonna vertebrale con sintomi dolorifici in essa. L'inferma si ridusse in ultimo come un tronco inerte a letto.

All'esame obbiettivo notasi rigidità straordinaria del tronco; l'inferma tiene il capo flesso sullo sterno, tanto da toccarlo col mento, nè può eseguire alcun movimento con la testa. La colonna vertebrale è assolutamente rigida; essa è anche notevolmente deviata, nel segmento dorsale notasi una cifosi abbastanza sviluppata, tra il segmento dorsale e lombare vi è invece una lordosi e una scoliosi con convessità a sinistra. Delle altre articolazioni sono anchilosate completamente le ginocchia, i gomiti, le articolazioni del collo del piede, quelle di alcune dita della mano; le cosce e le spalle sono anchilosate in parte.

Caratteristiche sono le deformità delle articolazioni delle mani; mano destra in posizione come ad artiglio, eccetto che per il pollice e l'indice, che sono in posizione di anchilosi retta. Tutti i capi articolari di queste e delle altre articolazioni sono ingrossati; ingrossate le unioni fra cartilagini e costole.

Sulla colonna vertebrale, oltre delle deformità di deviazione, non si notano altre alterazioni ossee cospicue.

Atrofie muscolari sulle articolazioni anchilosate.

La palpazione di tutte le articolazioni è dolentissima. Scricchiolio nei movimenti delle articolazioni non perfettamente anchilosate.

Nell'urina vi è albumina, cilindri, acido urico libero in discreta quantità.

Credo che nel caso presente ogni discussione sia per lo meno superflua; abbiamo in esso una di quelle forme tipiche così dette di reumatismo gottoso o meglio di gotta vertebrale; le alterazioni subite dalle articolazioni dell'inferma sono così caratteristiche da far meritare senz'altro a questa malattia il nome di artrite deformante.

***

Paragonando ora il primo di questi 4 ultimi casi, quello cioè riportato nell'osservazione IV, con gli altri che lo seguono si vedrà chiaramente come esso si avvicini molto di più al tipo del reumatismo vertebrale anzichè alla malattia descritta dallo Strümpell, in cui non esiste reumatismo.

Il reumatismo vertebrale del resto è una malattia abbastanza bene caratterizzata; esso non è nè una malattia nuova, nè male descritta. Oltre dell'antica monografia del Braun (36), pubblicata a Wiesbaden nel 1875, esistono numerose descrizioni dell'artrite deformante vertebrale di origine reumatica.

Citerò fra queste il caso del Borrelli, un caso del Cardarelli (37), le osservazioni del Testi e poi i casi del Roetterer, di Jaccoud (38), di Moore, di Bradfort, di Grancher (39), di Caspari (40), di Koehler, ecc. Esiste anche un lavoro recente, con una casuistica abbastanza ricca, del Weisz (41). Su questo stesso argomento esistono anche alcuni contributi importanti di anatomia patologica, primo fra tutti quello del Virchow, il quale descrive molto bene l'anchilosi vertebrale da artrite deformante.

Non escludo naturalmente che esista una grande rassomiglianza e che vi possano essere dei punti di passaggio molto vicini fra alcune forme di reumatismo vertebrale ed il tipo di Strümpell; alcune volte possono difatti mancare nell'anamnesi alterazioni cospicue delle piccole articolazioni (Oss. IV) e al momento dell'osservazione medica può non esistere alcuna alterazione nelle articolazioni sia grandi che piccole (Oss. VI). In questi casi un esame superficiale dell'infermo facilmente potrebbe far confondere i due tipi di malattie.

Non credo però che semplicemente perchè esistono dei punti di passaggio

fra l'una e l'altra malattia, non si debba riconoscere nella descrizione dello Strümpell, un'entità patologica a sè. Nella patologia come in natura sono numerosissime le forme di transizione fra i diversi tipi di malattia e non per questo si classificano come identiche le malattie che si rassomigliano.

Se non avessimo avuto occasione di osservare dei casi tipici di anchilosi vertebrale, potremmo anche noi, come diversi autori fanno, mettere in dubbio l'esistenza di un'anchilosi vertebrale senza reumatismo. I nostri casi, minutamente riportati al principio del presente lavoro, varranno perciò, più di qualsiasi descrizione, a mettere in chiaro la possibilità di un tipo di anchilosi vertebrale in cui il reumatismo è perfettamente estraneo.

Potremmo quindi, senz'altro, semplicemente sulla presenza o meno di reumatismo basare la nostra diagnosi differenziale nei casi di anchilosi vertebrale. Non tutti gli autori la pensano però nello stesso modo: molti di essi ritengono infatti che fra reumatismo della colonna vertebrale e anchilosi tipo Strümpell non esista alcuna differenza e che queste due forme di malattia siano niente altro che delle forme comuni di artrite deformante della colonna vertebrale.

A questo proposito debbo però anzitutto far notare come la denominazione « artrite deformante » mal si presti a determinare, secondo le nostre conoscenze moderne, uno speciale tipo di malattia: sotto questo nome difatti gli antichi comprendevano malattie di origine ben diversa che si esplicano tutte con deformità articolari; così le artriti blenorragiche, quelle reumatiche e le gottose venivano anticamente confuse sotto il nome comune di artrite deformante; i chirurgi alla lor volta intendevano come artrite deformante affezioni articolari di altro genere, come il *malum coxae senile*.

Il nome dunque di artrite deformante, come devesi intenderlo oggidì, può considerarsi come appartenente ad una sindrome comune a malattie di diversa origine; in tutte però si verificano alterazioni notevoli nelle articolazioni: se vogliamo perciò usare ancora oggidì questa denominazione, dobbiamo limitarla semplicemente alle forme deformanti articolari. Fra queste il primo posto spetta certamente al reumatismo ed alla gotta.

Per ciò che riguarda poi l'anchilosi della colonna vertebrale e delle articolazioni annesse, non ci sembra giusto l'annoverare questa malattia fra i comuni casi di artrite deformante, poichè in essi, pur avendosi nelle articolazioni un grado di anchilosi molto avanzata, non si osservano le alterazioni caratteristiche deformanti delle articolazioni. Si possono aver difatti dei casi tipici di anchilosi vertebrale senza che a formarla vi concorra minimamente alcuna delle cause solite della vera artrite deformante, quali il reumatismo, la gotta, la blenorragia, ecc., e senza che si osservi alcuna deformità nelle articolazioni affette.

Pur ammettendo adunque che in questi casi debba svolgersi un processo artritico nelle articolazioni, non possiamo ritenere questo processo identico a quello prodotto dal reumatismo o da altre cause ben note. E poichè esso ben chiaramente se ne distingue, non sarà troppo arrischiato il tentativo di farne una entità patologica indipendente nella classifica delle anchilosi vertebrali.

Raggrupperemo perciò assieme tutti i casi di anchilosi vertebrale in cui

non esiste alcuna traccia di reumatismo articolare. In un secondo gruppo collocheremo invece i casi con tipo reumatico ben definito.

Potremmo poi stabilire in questo modo un tipo di anchilosi da gotta, così come esiste un'anchilosi vertebrale di origine blenorragica (Bignami).

Questi tre ultimi tipi di malattia, il reumatico, il gottoso, il blenorragico, noi li possiamo raggruppare, se così si vuole, fra i comuni processi di artrite deformante, da cui deve essere completamente escluso il tipo Strümpell, molto più raro.

Di tutte queste forme il tipo reumatico è quello che presenta maggiori analogie col processo anchilosante dello Strümpell, sino a confondersi con esso in qualche caso.

***

Ammessa dunque come abbastanza chiara questa suddivisione, cercheremo di raggruppare i diversi casi della letteratura secondo il tipo cui appartengono, descrivendone con brevi parole i caratteri principali. Incominceremo, questa volta d'accordo col Senator, col ritenere come un vero caso di artrite deformante quello da lui descritto recentissimamente: l'ammalato aveva infatti sofferto sin da 25 anni prima della malattia per 6 mesi circa di reumatismo con gonfiore nelle ginocchia e nel dito anulare della mano destra. Da quell'epoca sino all'entrata nell'ospedale l'ammalato aveva sofferto di tanto in tanto di gonfiore con dolore nelle articolazioni dei piedi, poi nella spalla destra, qualche volta con febbre e brividi. Quando l'ammalato si presentò all'ospedale aveva forte gonfiore nelle articolazioni dei piedi. L'ammalato durante la sua degenza all'ospedale venne di tanto in tanto riassalito da riacutizzamento dei dolori nelle articolazioni *con febbre 38°2*. Salvo la compartecipazione al processo della spalla destra, che all'epoca dell'esame era gonfia e dolente, le grandi articolazioni erano del tutto sane.

Anche degli altri casi pubblicati, parecchi non corrispondono esattamente al tipo descritto da Strümpell; nel caso I di Marie, in cui l'infermo aveva già sofferto di gonfiore e di dolore nel ginocchio sinistro, le articolazioni delle dita della mano non erano integre perchè vi si notavano delle nodosità abbastanza accentuate.

Nell'osservazione II dello stesso Marie l'infermo soffriva contemporaneamente di dolori e gonfiore nella seconda articolazione carpo-metacarpea sinistra, in cui esisteva un'esostosi; nel caso di Koehler si notarono, all'esame fatto dal faringe, delle tumefazioni dei corpi vertebrali della grandezza di un pisello, dure, occupanti le parti laterali destre e sinistre dei corpi vertebrali; la palpazione della sinfisi sacroiliaca faceva riconoscere delle sporgenze acute e dentellate di consistenza dura. Nei due ginocchi i condili femorali erano sporgenti ed irregolarmente tumefatti.

Nell'osservazione del Saenger l'esame radiografico fece notare delle alterazioni ossee, nel caso di Millian vi era un'idartrosi. La descrizione di Bregmann

si avvicina più al tipo Bechterew, di cui verrà tenuto parola in seguito. Bechterew poi ha descritto recentissimamente due casi che egli dice appartenere al tipo Strümpell; nel primo caso però l'infermo aveva ripetutamente sofferto di gonfiore e dolore nelle articolazioni dei ginocchi e della spalla sinistra. Durante il suo soggiorno in clinica l'infermo ebbe anche gonfiore e dolore nelle piccole articolazioni dei piedi e poi nei ginocchi e nelle cosce. Nell'altro caso del Bechterew vi furono pure idartrosi.

Se dunque si ragguppano questi casi fra quelli di origine reumatica, ben pochi restano i casi in cui non vi è traccia di reumatismo. Fra questi citerò anzitutto quelli di Strümpell, Bäumler, Beer, l'osservazione IV di Marie, il caso di Mutterer, quello di Ascoli, di Müller, ecc. Anche nelle tre osservazioni nostre il reumatismo può essere assolutamente escluso. Non è quindi ingiustificata l'opinione dello Strümpell essere questa malattia abbastanza rara.

***

La diagnosi differenziale adunque fra queste due varietà di anchilosi della colonna vertebrale è abbastanza bene lumeggiata dai diversi casi sia di altri autori che proprii qui raccolti. Non sembra perciò del tutto arrischiato il tentativo da me fatto di distinguere una forma non reumatica dalla forma reumatica, in cui al reumatismo articolare si può attribuire con certezza l'origine della malattia.

Della forma reumatica noi non ci occuperemo in prosieguo; essa, come già dissi, è abbastanza bene descritta perchè ne valga la pena di parlarne più a lungo di quel che già abbiamo fatto.

Ci occuperemo invece un po' più diffusamente della forma non reumatica; e poichè di essa abbiamo già abbastanza chiaramente fatta la diagnosi differenziale col reumatismo, cercheremo di differenziarla, quanto più chiaramente potremo, anche da altre malattie che con essa potrebbero confondersi.

Non sempre difatti si potrà riuscire a distinguere di primo acchito alcune forme di morbo di Pott incipiente dalla malattia di cui ci occupiamo, quando non ancora esistono i disturbi caratteristici della tubercolosi vertebrale. Potremmo in questi casi pensare molte volte ad un'anchilosi vertebrale incipiente, tratti in inganno dall'immobilità che si stabilisce nel segmento vertebrale leso, immobilità che assieme al dolore, alcune volte non circoscritto ma diffuso, sono spesso i due soli caratteri del morbo di Pott incipiente.

Anzichè ricorrere a citazioni, credo più utile riferire qui in breve la storia di qualche ammalato studiato in clinica.

### Osservazione VIII.

G. L. da Sessa Aurunca, guardiano, senza dati ereditari. Ammogliato da 16 anni, la moglie ha avuto 6 aborti e 3 figli, che sono viventi.

È stato sempre bene.

Tre anni fa, fu assalito da fortissimi dolori nella regione lombosacrale con irradiazione

nelle coscie e negli arti inferiori. Contemporaneamente avvertì un senso di irrigidimento nella colonna vertebrale sino al collo; i movimenti del segmento lombare della spina gli suscitavano vivi dolori. Ha sofferto con diversi intervalli più o meno intensamente di questi dolori e si è ricoverato in clinica sia per i dolori che per il grande inceppamento nei movimenti delle cosce e delle vertebre lombari.

All'esame obbiettivo egli risulta di costituzione molto robusta, e in buono stato di nutrizione. *Nessuna deformità della colonna vertebrale nè del sacro; il toccamento di tutte le spine della colonna vertebrale non fa rilevare nulla;* provoca leggierissimo dolore solo alle ultime vertebre del sacro e del coccige.

Il movimento di estensione del segmento cervicale è alquanto impedito ed accompagnato da leggiero dolore non sullo stesso punto, ma sulla regione del sacro.

L'infermo può flettere la sua colonna vertebrale a ginocchi estesi, sino a toccare con le mani i ginocchi; più oltre questo movimento gli è impossibile, e per toccare la terra con le mani deve piegarsi sui ginocchi. Si risveglia dolore nel sacro. Non vi sono punti dolenti nei siti delle nevralgie comuni.

Riflessi rotulei aumentati.

L'infermo soffre durante il suo soggiorno in clinica straordinariamente dei dolori alla regione sacrolombare che gli tolgono perfino il sonno; però non si avverte mai alcun punto speciale dolente alla palpazione in questa regione.

Essendo dubbia la diagnosi e non essendosi avuto che qualche modico risultato dalla cura mercuriale, si approfitta di alcuni giorni di tregua del dolore per praticargli a scopo diagnostico l'iniezione di 1 centigrammo di tubercolina vecchia di Koch. Undici ore dopo l'infermo ha un elevamento febbrile (38°9), elevamento che dura tutta la notte per scomparire al mattino.

Durante la notte ebbe fortissimi dolori alla regione sacrale, grave senso di malessere generale, fiacchezza. Il giorno seguente la palpazione sul sacro e sull'articolazione sacroiliaca sinistra riusciva fortemente dolente.

Diagnosi: Morbo di Pott.

### Osservazione IX.

F. D. S. di 31 anni, da Napoli, meccanico. Nessun dato ereditario. Ammogliato con figli sani.

Nessuna malattia importante.

Sette mesi fa, fu assalito da fortissimo dolore lancinante nella regione sacrale e nell'osso iliaco di sinistra; dopo alcuni giorni si estese anche a destra. Poi si diffuse alla spina dorsale, segmento lombare, tanto da impedire completamente i movimenti della colonna vertebrale. I dolori che prima erano intensissimi, andarono man mano scemando senza però mai scomparire del tutto. All'infermo riescono però tuttavia dolorosi i movimenti del segmento lombare e sacrale.

L'infermo non ha febbre.

*Esame obbiettivo.* — Nessuna deformità sulle vertebre. Dolore alla palpazione forte nella 2ª, 4ª e 5ª lombare. La pressione leggiera invece non provoca dolore.

Flessione lombare in avanti ed estensione indietro limitatissime e con dolore. L'infermo per prendere un oggetto si piega rigido sulle ginocchia e sulle cosce. Il cammino è alquanto inceppato.

Si inietta mezzo centigrammo di tubercolina. Forte reazione febbrile (39°4) e reazione locale spiccata (aumento di dolori, dolore fortissimo alla palpazione leggiera della 4ª e 5ª vertebra lombare).

Diagnosi: morbo di Pott.

In questi casi che potevano ritenersi come dubbi, solo l'iniezione di tuber colina con reazione tipica valse ad assicurare la diagnosi. Praticai anche a tre altri infermi, una donna e due uomini con sospetto di morbo di Pott, l'iniezione di tubercolina con risultato positivo. Nell'ammalato di cui la storia è riferita avanti nell'osservazione III., invece l'iniezione di tubercolina, malgrado se ne fossero iniettati una prima volta 5 mgr. e una seconda volta 1 centig., riuscì completamente negativa.

Quando perciò non saranno chiari i sintomi caratteristici del morbo di Pott, cioè sporgenza di qualche vertebra e localizzazione del dolore, sarà utile ricorrere alle iniezioni di tubercolina per accertare la diagnosi.

La diagnosi differenziale dai tumori del collo può anch'essa presentare qualche difficoltà. Avemmo nella nostra clinica due infermi in cui tutte le apparenze erano per un'anchilosi della colonna vertebrale.

In uno di essi (Giovanni Guidotti di 68 anni, di Torino, portiere), la rigidità completa del collo era dovuta ad un tumore composto di piu lobuli e nascosto sotto gli sternocleido-mastoidei.

In un altro caso, ancora più interessante, capitato alla nostra osservazione (Nicola Montelli, da Manfredonia, fabbro), il tumore era così ben nascosto che solo dopo alcuni giorni ci fu dato scovrirlo.

La palpazione profonda quindi delle glandule sottomascellari e delle regioni laterali del collo è sempre necessaria in tutti i casi di rigidità completa del segmento cervicale.

Non molto difficile riuscirà la diagnosi differenziale con l'anchilosi della colonna vertebrale, descritta da Bechterew, di cui questo autore fa un tipo a parte; anche qui, anzichè diffondermi soverchiamente preferisco descrivere un caso studiato in clinica.

### Osservazione X.

Maria Tufano, di Torre Annunziata, pastaiuola. Una sorella a 13 anni aveva una gobba in avanti ed una indietro. Maritata, il marito pare avesse la sifilide. Ha avuto 21 gravidanze con 3 figli nati morti e 17 periti in tenerissima età; un solo figlio è sopravvissuto.

È stata forte lavoratrice, portava sino a 6-7 anni fa dei sacchi sulle spalle; poi ha lavorato seduta.

Venti anni fa disturbi visivi per cui perdette completamente la vista in un occhio, che poi riacquistò in 7-8 giorni.

Ha avuto spesso dolori vaganti nelle articolazioni, dolori di capo. Mai reumatismo.

Da circa 10-11 anni le si è verificato un incurvamento progressivo della spina dorsale, specie nel segmento dorso-cervicale.

Quattro o cinque anni fa l'inferma ha avvertito dolori lungo tutta la spina dorsale, dolori che principiavano ai lombi, diffondendosi poi sino al collo. Localizzatosi poi sulla nuca, il dolore è divenuto fortissimo.

Durante questi fatti si accentuò notevolmente l'incurvamento della spina dorsale; i movimenti del collo, delle spalle divennero alquanto inceppati.

Da 6 a 7 mesi dolori atrocissimi in tutto il torace con prevalenza sullo sterno.

All'esame obbiettivo la nutrizione è molto scaduta; ghiandule piccole, atrofiche; non vi sono altri ingorghi ghiandulari.

Cifosi molto pronunziata del segmento dorsale della colonna vertebrale con leggerissima deviazione scoliotica a convessità verso sinistra. La mobilità di questo segmento è del tutto abolita; i movimenti del segmento dorso-lombare sono molto inceppati; quasi interamente liberi quelli del collo. Limitata l'elevazione delle spalle, che risveglia forti dolori, nelle altre articolazioni la motilità è libera.

Messa l'inferma in posizione eretta, non si regge sulle gambe, in cui esiste notevole paresi. L'incurvamento della colonna vertebrale si accentua in modo da impedire all'inferma di equilibrarsi.

La palpazione della colonna vertebrale non risveglia dolore; vivamente dolorosa invece riesce la palpazione dei gomiti, delle ginocchia. La pressione negli spazi intercostali suscita vivissimo dolore.

Non si notano deformità articolari.

Sensibilità termica e tattile ben conservata, la dolorifica è molto esagerata. Reazione elettrica normale. Riflessi rotulei leggermente esagerati, più a destra che a sinistra; sfinteri integri.

L'inferma avverte intormentimento delle mani e dei piedi; nello stato di riposo assoluto non sente alcun dolore; il più piccolo movimento però le procura sofferenze atroci.

L'inferma viene sottoposta a cura antisifilitica, con notevole vantaggio specie per i sintomi dolorifici.

Di questo caso, che è tipico della malattia descritta dal Bechterew, noi faremo rilevare soltanto i principali caratteri che lo differenziano dal tipo Strümpell; abbiamo in esso difatti anzitutto fatti ereditari e tendenza famigliare alla gibbosità. Per ciò che riguarda la colonna vertebrale, esiste semplicemente una cifosi molto spiccata ed un relativo saldamento delle vertebre dorsali comprese nella cifosi; il resto della colonna vertebrale è quasi sano. Esistono, come nei casi del Bechterew, disturbi nervosi abbastanza imponenti (parestesie, paresi degli arti inferiori), che possono attribuirsi in gran parte all'incurvamento della spina dorsale; questi disturbi sono certamente degni di studio, ma non hanno nulla di comune con la sindrome fenomenologica della malattia dello Strümpell.

L'affezione descritta dal Bechterew non è del resto tanto rara nelle donne in età avanzata e non costituisce molte volte che un indebolimento generale dell'organismo in seguito a vecchiaia ed a forti strapazzi, in individui predisposti ereditariamente. Sarà forse meglio, ad evitare confusione, di dare a quest'affezione il nome proposto dal Marie, di cifosi eredo-traumatica, studiandone a parte, come fa il Bechterew, le manifestazioni nervose, che non mancano d'interesse.

Anche con la pachimeningite ipertrofica (Charcot) (42) potrebbe venir confusa la nostra malattia, almeno nel suo inizio. Nel primo periodo della pachimeningite si nota infatti un irrigidimento notevole del collo; esso viene accompagnato ben presto da dolori fortissimi, da paralisi degli arti superiori, da contratture, da atrofie muscolari notevoli negli arti. Il Cardarelli ritiene però che qualche volta la pachimeningite possa essere secondaria all'artrite vertebrale.

Esistono infine anche dei casi di così detto reumatismo spinale, i quali s'iniziano con un irrigidimento della colonna vertebrale (Cardarelli). Facile però ne riesce la distinzione coi nostri casi se si considerano i sintomi spiccatamente nervosi che accompagnano le forme spinali; nell'anchilosi vertebrale tipo Strümpell invece i sintomi spinali sono del tutto assenti.

Ci resta ora da escludere dal nostro tipo di malattia l'irrigidimento senile, le cifosi traumatiche e da lavoro, alcune cifosi da atrofie muscolari, (siringomielia, acromegalia, Pansini), alcune cifosi da tabe dorsale e gl' incurvamenti della spina dorsale che si osservano in alcune forme di paralisi agitante senza tremore.

Per ciò che riguarda le cifosi in genere la differenziazione non è difficile, se si pensa che nella nostra malattia non esiste una vera e propria cifosi, ma solo un incurvamento della spina dorsale, specialmente e quasi sempre solo nel segmento cervicale.

***

Volendo ora, in base alle nostre osservazioni, riassumere in breve i caratteri principali del tipo di malattia descritto dallo Strümpell possiamo annoverare come caratteristici i seguenti fatti:

Rigidità completa o di tutta o di parte della colonna vertebrale, secondo il grado e l'epoca della malattia, rigidità che è dovuta ad anchilosi completa delle articolazioni vertebrali, senz'alcuna deformità in esse.

Incurvamento più o meno notevole del segmento cervicale; il capo resta saldato sul collo senza che, nella maggior parte dei casi, sia possibile alcun movimento di esso.

Anchilosi nelle articolazioni più vicine alla colonna vertebrale, con maggiore frequenza nelle cosce, spesso anche nelle spalle, qualche volta nelle articolazioni temporo-mascellari; vi può essere, a malattia progredita, anche qualche principio di anchilosi nelle articolazioni dei gomiti e dei ginocchi; le piccole articolazioni delle mani e dei piedi rimangono invece sempre integre.

All'esame obbiettivo, non si riscontra nelle articolazioni alcuna deformità, nè rossore, nè gonfiore; la pressione suscita però dolore quasi sempre di modico grado; si ha qualche volta la sensazione di scricchiolio nelle articolazioni non completamente anchilosate.

Il torace può anch'esso partecipare a questa affezione; notasi difatti qualche volta a malattia molto progredita un impedimento nelle escursioni respiratorie delle costole.

Nell'ultimo stadio della malattia l'immobilità delle articolazioni anchilosate può essere tale che l'infermo è costretto a giacere in letto come un tronco perfettamente inerte.

Possiamo considerare come caratteristica la mancanza di disturbi nervosi molto pronunziati; le atrofie muscolari osservate in alcuni casi in modico grado sono da attribuirsi, più che ad altro, al mancato esercizio delle masse muscolari. Non vi è difatti mai reazione degenerativa.

I riflessi rotulei sogliono essere qualche volta leggermente esagerati, qualche altra diminuiti. Le diverse sensibilità sono sempre integre.

La malattia suole assalire individui adulti ma non molto avanzati in età; si è notato una speciale preferenza pel sesso maschile. Essa comincia quasi sempre

con sintomi dolorifici abbastanza forti nella colonna vertebrale o in qualcuna delle grandi articolazioni più vicine ad essa (nei nostri casi articolazioni temporo-mascellari, in altri casi nelle cosce, ecc.). Si può avere quindi un inizio superiore con decorso discendente come nelle tre osservazioni proprie o invece l'inizio inferiore con diffusione dalla sezione lombosacrale della spina in alto.

I sintomi dolorifici sogliono essere quasi sempre abbastanza forti al principio della malattia; essi assalgono l'infermo con predilezione speciale nel segmento sacrolombare, assumendo spesso l'aspetto completo di nevralgie. Nel corso della malattia i dolori tendono in generale a diminuire; resta però quasi sempre una dolorabilità alla forte pressione di quasi tutte le grandi articolazioni, anche quando non v'è anchilosi.

La malattia progredisce lentamente, malgrado possa subire nel suo decorso qualche fase di miglioria, essa tende sempre ad aumentare. La prognosi quindi *quoad vitam* non è infausta; è infausta invece per la speranza di guarigione.

Venendo ora a discutere dell'etiologia, dobbiamo anzitutto confessare la nostra relativa ignoranza sulle cause della malattia, in cui non esistono neppure dati ereditari importanti. Sembra però probabile che non unico possa esserne il modo di origine, ma molteplici; nelle osservazioni sinora riferite prendono il primo posto le cause così dette reumatizzanti: nel nostro primo infermo esse sono evidentissime; esistono anche, sebbene in minor grado, nelle altre due osservazioni.

Non è stata bene accertata l'influenza del trauma sulla malattia; nel nostro primo caso quest'origine non è ben chiara, essendo sopravvenute in seguito cause di raffreddamento molto importanti.

A me sembra, per le ragioni già dette a proposito dell'etiologia della 2ª osservazione, che anche alla sifilide possa spettare una certa responsabilità nell'origine della malattia.

Molti autori, pur escludendo che in questa malattia si tratti di reumatismo lo ammettono fra le cause etiologiche: che il reumatismo possa produrre nella colonna vertebrale un irrigidimento per molti punti simile a quello da noi osservato, è probabile; ma avendo noi ammesso un tipo reumatico della malattia, siamo costretti per questa ragione ad escluderlo anche dalle cause etiologiche, ammettendo che si debba intendere per forma tipica dello Strümpell solo le forme senza reumatismo, come nelle nostre tre osservazioni.

E poichè dalla maggior parte degli autori si ritengono come infettive le cause di molte artriti, si potrà sospettare anche nel nostro caso un coefficiente ignoto dovuto ad infezioni, ad intossicazioni.

Si potrebbe inoltre pensare anche a disturbi del ricambio materiale; in qualche ammalato si è notata qualche tendenza in questo senso; in altri ammalati invece non v'era nulla che potesse far sospettare un simile disturbo.

Molto oscure, per non dire negative, sono le nostre cognizioni anatomo-patologiche su quest'argomento.

Il Marie descrive una colonna vertebrale da lui trovata nel museo Dupuytren in cui esiste trasformazione ossea dei diversi legamenti perivertebrali; le articolazioni dei corpi vertebrali non sembrano profondamente modificate.

Recentemente Marie e Léry (43) potettero eseguire l'autopsia di un caso di spondilosi rizomelica da essi studiato; la colonna vertebrale di quest'infermo non presentava ossificazione dei dischi intervertebrali, salvo alla porzione anteriore dei dischi della regione lombare. I ligamenti gialli erano ossificati in quasi tutta la loro estensione, e non formavano più che una lunga bandelletta ossea. Le apofisi articolari erano saldate per anchilosi ossea e non formavano più che una lunga colonna. Le apofisi spinose infine erano allargate e allungate alle loro estremità con tendenza a saldarsi.

Le costole erano saldate da una parte ai corpi vertebrali e non ai dischi, a livello dei loro capi, dall'altra alle apofisi trasverse; si tratta dunque di un'ossificazione localizzata dei ligamenti. Non si trovò alcuna tuberosità ossea, come se ne trovano nei casi di cifosi semplice d'origine traumatica od eredo-traumatica.

Una sola autopsia è certamente ben poca cosa per farci affermare con certezza la natura della malattia; se a questa però si aggiungono i risultati di alcune radiografie eseguite da diversi autori ed anche da me si potrà ritenere per abbastanza ben dimostrato il fatto, che le lesioni osservate in questa malattia si differenziano anche anatomicamente da quelle prodotte dal reumatismo articolare.

Il processo di ossificazione osservato dal Marie nei ligamenti vertebrali del suo infermo potrebbe rappresentare l'ultimo stadio della malattia; essa principierebbe con un ispessimento fibroso dei ligamenti così come ritenne per il primo Cardarelli.

Si potrebbe dunque con probabilità ritenere che si tratti di un'artrite fibrosa delle articolazioni, non deformante, processo che in ultimo finirebbe con una ossificazione completa dei ligamenti.

Riguardo poi al nome da dare alla malattia credo che troppo prematuro sarebbe il volerlo discutere con cognizioni etiologiche così deficienti; potremmo, tanto per intenderci e per non creare confusioni, adottare senz'altro il nome dato dal Marie di spondilosi rizomelica, nome che se non risponde completamente ai sintomi della malattia, ha senza dubbio il merito di evitare confusioni. Anzichè dunque sforzarsi a creare nomi nuovi come fanno tutti gli autori che si occupano della malattia, sarà meglio contentarsi di quello proposto dal Marie.

Riguardo alla cura della malattia ben poco vi è da dire; il processo anchilosante progredisce inesorabilmente, sebbene con grande lentezza, e ad onta di tutti i rimedi adoperati. Non per questo non si cercherà di ottenere un arresto almeno momentaneo della malattia; sono indicati a questo scopo le stufe secche, il joduro ad alte dosi; nella nostra clinica si è avuto giovamento dell'applicazione di un setone sul punto meno mobile della colonna vertebrale (Cardarelli).

Mi è grato esprimere in questa occasione la mia riconoscenza al direttore della clinica prof. Cardarelli per il larghissimo materiale clinico messo a mia disposizione e per i preziosi consigli fornitimi.

## BIBLIOGRAFIA.


1. STRÜMPELL. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, vol. XI, n. 3-4.
2. PIERRE MARIE. Revue de Médecine, tome XVIII, aprile 1898.
3. CARDARELLI. Citato nel giornale Incurabili, 1886, n. 10.
4. TESTI ALMERICO. Faenza, 1889.
5. MOORE citato da TESTI. The Lancet, 1883.
6. BRADFORT citato da TESTI. Annales of Anat. and Surg., 1883.
7. KÖHLER. Charité Annalen, XII, 1887, pag. 619.
8. RYAN. Riforma medica, 1891.
9. STRÜMPELL. Patologia speciale medica, 1884, vol. II, p. 152, edizione tedesca.
10. BECHTEREW. Wratsch, Neurol. Centralblatt, 1892. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, XI, n. 3–4.
11. Ibidem. Vol. XV, n. 1-2.
12. BEER. Wiener med. Blätter, 1897, n. 8-9.
13. BÄUMLER. Deutsche Zeitschr. für Nervenheilkunde, 1898, XII, n. 2.
14. MARSH. British med. Journal, 1895, n. 2.
15. V. ASCOLI. Il Policlinico, 1898, n. 12.
16. MILLIAN. Presse méd., 1898.
17. MUTTERER. Deutsche Zeitschr. für Nervenheilkunde, XIV, n. 1-2,
18. GASNE. Semaine méd., 1899, n. 10.
19. MERY. Ibidem, n. 29.
20. HOFFMANN. Deutsche Z. f. N., XIV, n. 1-2.
21. VALENTINI. Ibidem, vol. XV, n. 3-4.
22. BREGMANN. Ibidem, vol. XV, n. 3-4.
23. HEILIGENTHAL. Ibidem, vol. XVI, n. 3-4.
24. MEYER.Ibidem.
25. SCHLESINGER. Wiener klin. Woch., 1899, n. 49.
26. MÜLLER. Münch. med. Woch., 1899, n. 41.
27. KIRCHGÄSSER. Ibidem, n. 41-42.
28. BECHTEREW. Deutsche Zeitschr. f. N., XV, n. 1-2.
29. SAENGER. Münch. med. Woch., 1898.
30. SENATOR. Berliner klin. Woch., 1899.
31. J. RUSSELL. Reynolds System of. Med. Londra, 1866.
32. BIGNAMI. Accademia medica di Roma. 29 maggio 1899.
33. BORRELLI. Caso citato da CARDARELLI. Incurabili, 1886, n. 10.
34. PETRONE. Annali clinici degli Incurabili, 1878.
35. ROTTER. Deutsches Arch. für klin. Med., 1874.
36. BRAUN. Wiesbaden, 1875.
37. CARDARELLI. Incurabili, 1886.
38. JACCOUD. Hopital de la Pitié, 1884, citato da TESTI.
39. GRANCHER. Riforma medica, 1888, n. 59-60.
40. CASPARI. Centralblatt für Neurologie, vol. 19.
41. WEISZ. Wien. Med. Presse, 1898, n. 25-33.
42. CHARCOT. Leçons sur les maladies nerveuses.
43. MARIE e LÉRY. Presse méd., 1899, n. 16.

III.

ISTITUTO D'IGIENE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA
diretto dal prof. SORMANI

# Alcune ricerche sulla tossicità del mais invaso da "penicillium glaucum,,

## CONTRIBUTO ALLA ETIOLOGIA DELLA PELLAGRA

del dott. ENRICO FERRATI.

Nella Rivista d'Igiene e Sanità pubblica (Anno 1896) furono pubblicate alcune ricerche sulla tossicità del mais invaso da alcuni ifomiceti (1), in seguito alle quali, GOSIO ed io venivamo alle seguenti conclusioni:

1° l'estratto acquoso od alcoolico del mais invaso dagli ifomiceti è fortemente tossico per il *mus musculus*.

2° la tossicità è dovuta ai prodotti della fermentazione aromatica, studiata dal GOSIO stesso (2).

Le osservazioni di GOSIO e mie erano in contradizione con i risultati degli esperimenti di PELIZZI e TIRELLI (3), secondo i quali i prodotti degli ifomiceti più frequenti nel mais guasto non sono tossici nè per il coniglio nè per il cane. È ben vero che noi avevamo saggiato la tossicità del mais penicillare unicamente sul *mus musculus*, avendo constatato in questo animale una squisita sensibilità per i veleni del mais, ma non avevamo fatto esperienze sistematiche sulla azione dei prodotti della fermentazione aromatica in altre specie animali.

Questo fu il còmpito che mi proposi nel 1897, e delle esperienze compiute nell'Istituto d'Igiene di Pavia riferisco qui i risultati.

Il materiale di sperimento fu preparato alcune volte come nelle nostre precedenti ricerche; altra volta, con farina di mais sano si fecero delle polente, e queste, tagliate in larghe e sottili fette, furono sterilizzate con la corrente di vapore d'acqua a 100°, per 30 minuti e per tre giorni consecutivi, e quindi distribuite in grandi camere di Tyndall, previamente lavate con acqua bollente.

(1) GOSIO e FERRATI. *Sull'azione fisiologica dei veleni del mais invaso da alcuni ifomiceti.* Rivista d'Igiene e Sanità pubblica. Anno 1896.

(2) GOSIO. *Ricerche batteriologiche e chimiche sulle alterazioni del mais.* Rivista d'Igiene e Sanità pubblica. Anni 1893 e 1896.

(3) PELIZZI e TIRELLI. *L'etiologia della pellagra in rapporto alle tossine del mais guasto.* Annali di freniatria, 1894.

Questo materiale così preparato, fu tenuto in osservazione per tre giorni, e quindi quello che si conservò sterile, fu seminato con spore di *penicillium glaucum* sospese in acqua sterilizzata.

Il *penicillium glaucum* impiegato era stato isolato di recente dal mais, e coltivato su terreno Raulin produceva abbondante quantità di fenoli reagenti col cloruro ferrico in rosso violaceo.

In poche esperienze mi valsi del comune pane giallo e del pane di mistura fatto con farina di mais e segale, che si smerciano negli spacci di Pavia.

Anche questo pane, della bontà del quale mi assicurai saggiandone l'estratto alcoolico col reattivo ferrico, venne tagliato a fette e sterilizzato nello stesso modo delle polente.

Le culture si tenevano alla temperatura dell'ambiente, all'oscuro, per otto giorni, cioè sino a sporificazione completa; quindi quelle piastre che risultavano culture pure di *penicillium glaucum*, si estraevano con alcool a 90°; l'estratto alcoolico separato per filtrazione si distillava e il residuo di distillazione veniva sospeso in poca acqua.

Si saggiava la tossicità del materiale così preparato iniettandone volumi vari nel sottocutaneo di topolini; la dose minima certamente letale, oscillò sempre tra 0,5 - 1 cmc.

Nelle sperienze di avvelenamento dei cani per ingestione, si semplificò la preparazione del materiale spappolando le polente o il pane muffito in acqua semplice o zuccherata o brodo o latte, e facendo bollire per cinque minuti la pappa così ottenuta.

Le culture inquinate furono sempre eliminate.

Il materiale venne sperimentato su ratti bianchi, cavie, conigli, gatti e cani, per diverse vie, sottocutanea, endovenosa e gastro-enterica.

Su tutte queste specie animali fallì sempre ogni tentativo di ottenere un avvelenamento acuto, anche con iniezioni endovenose di volumi relativamente grandi di materiale. Si osservano leggieri disturbi passeggieri, per spiegare i quali non occorre ammettere un'azione tossica del materiale iniettato. Per questa parte le mie osservazioni si accordano con quelle enunciate sopra, di Pelizzi e Tirelli; però io non posso associarmi completamente alle conclusioni alle quali giungono questi due autori. Poichè con la introduzione, sia sottocutanea o per il tubo digerente di piccole quantità di materiale tossico, continuata però per parecchi giorni, si provocano, come si vedrà, negli animali in esperimento, dei fenomeni che si devono interpretare come manifestazioni d'un avvelenamento cronico.

Si comprende che non si riesca ad ottenere un avvelenamento acuto considerando la relativa povertà in sostanze attive del materiale d'esperimento e la resistenza degli animali sui quali si esperimentò, verso

questi veleni. Si ottiene invece un avvelenamento acuto in ispecie animali assai più sensibili a questi tossici, quale il *mus musculus*. Difatti il Duplay e Cazin dimostrarono che la dose mortale di fenolo per il *mus musculus* è, in rapporto ponderale, la metà di quella del coniglio e un terzo di quella della cavia.

*
* *

A sette ratti bianchi venne fatto ingerire il materiale penicillare incorporato nel pane comune. Dopo 3-4 giorni, in tutti gli individui compaiono i primi fenomeni morbosi. Gli animali sono intorpiditi ed inceppati nei loro movimenti; compare ben tosto la incurvatura e rigidità del dorso; il treno posteriore rimane persistentemente disteso indietro in istato di paresi spastica; non si osservano mai le contrazioni cloniche che si hanno nell'avvelenamento acuto dei topolini.

Tutti gli animali morirono entro gli 8-20 giorni dall'inizio dell'esperimento, eccettuato uno che resistette un mese. Negli ultimi giorni gli animali giacevano immobili nella gabbia, col muso fisso sul petto come in emprostotono, e cogli arti posteriori in esagerata e permanente estensione. Questo stato di rigidità generale per tutti i muscoli, rende gli animali immobili; infatti anche obbligati a muoversi compiono pochi, limitati ed incoordinati movimenti e ben tosto ricadono nella loro immobilità.

A tre conigli del peso che variava fra i 1500 e i 1800 gr. feci ingerire per quattro mesi ogni giorno 30 cmc. del materiale sia solo sia incorporato nella crusca.

Osservai soltanto fenomeni leggieri e transitorî, come torpore e leggera paresi del treno posteriore; in un solo coniglio si notò una diarrea transitoria. Lo stato generale dei conigli si mantenne nei quattro mesi buono; anzi due di essi aumentarono di peso.

Dunque i tre conigli non risentirono affatto o appena leggermente l'azione dei veleni introdotti con l'alimentazione durante quattro mesi.

*
* *

Risultati molto manifesti si ottennero invece con due cani sottoposti, l'uno al trattamento con l'estratto di mais penicillare, l'altro alimentato con polenta penicillare.

Il primo, del peso di gr. 2365, ricevette un giorno sì ed uno no, dal 1° giugno al 15 luglio, 5 cmc. di estratto di mais penicillare, per via sottocutanea. Avendo constatato nelle due prime iniezioni che l'estratto produceva un'irritazione locale, onde l'assorbimento ne era ritardato, nelle

successive iniezioni fu diluito con pari volume d'acqua distillata, con che si ottenne il pronto assorbimento senza reazione locale.

Il giorno 17 giugno (16 giorni dopo la prima iniezione) il cane presentò debolezza generale, sopore e profusa diarrea; questi fenomeni si aggravarono nei giorni seguenti; l'animale per quanto alimentato abbondantemente con pane e latte, deperì e morì, senza avere presentato mai fenomeni a carico del sistema nervoso e muscolare, il giorno 22 luglio, avendo ricevuto in totale 22 iniezioni, cioè approssimativamente 110 cmc. di estratto.

Il secondo cane, del peso di 5537 gr., ricevette, a cominciare dall'11 febbraio, ogni giorno 150 gr. di polenta o di pane di mais penicillare bolliti con acqua zuccherata o latte. L'alimentazione veniva poi completata, dandogli, nel resto della giornata, abbondante pane sano.

Il 16 aprile il cane presentò i seguenti fenomeni: Debolezza generale, rigidità del tronco e degli arti posteriori, disfagia, diarrea sanguinolenta. Si sospese l'alimentazione maidica, si sostituì con pane sano, latte o brodo per quattro giorni, in capo ai quali, essendosi rimesso l'animale, si ritornò alla dieta con mais penicillare.

Dopo tre giorni ricomparvero i fenomeni di avvelenamento, anche più manifesti, tra i quali spiccatissimi la sete viva e la disfagia. Questi fenomeni scomparvero di nuovo ritornando alla dieta sana.

Il mattino del 29 maggio, dopo un mese di continuata alimentazione con mais penicillare, l'animale cade in preda ad accessi convulsivi sotto forma di contrazioni cloniche, che partendo dagli arti posteriori si estendono ai muscoli del dorso e della nuca; nei periodi di tregua, l'animale male reggendosi sugli arti, corre emettendo lamenti, si avventa sul pane o sulla carne che gli si offre, e trovandosi in vicinanza del corso d'acqua che attraversa il giardino, vi si tuffa.

L'animale è decaduto nella nutrizione; il peso iniziale di 5537 gr. è sceso a 3830 gr.

La sensibilità generale è conservata, i riflessi tendinei sono normali o leggermente diminuiti.

Si ritorna all'alimentazione sana; ciò malgrado, gli accessi convulsivi si continuano nel giorno successivo ma ad intervalli sempre più lunghi. Durante le tregue, l'animale è irrequieto, cammina con andatura spastica, ora accavallando gli arti anteriori, ora divaricandoli esageratamente e spesso cadendo in avanti; si osservano periodiche contrazioni cloniche limitate alla zampa posteriore sinistra, mentre la destra è in estensione rigida permanente. Continuano la diarrea, la disfagia e la bulimia.

Il 5 giugno scompaiono gli accessi convulsivi, diminuisce la diarrea; però l'animale aumenta un po' di peso, arrivando ora ai 4400 gr. Persi-

stono la rigidità del dorso e la paresi spastica del treno posteriore. Sulla cute degli arti, sia anteriori che posteriori, si osservano delle aree della larghezza di un pezzo da due centesimi, denudate di peli ed arrossate. Il 17 luglio, malgrado la dieta sana e ricca di pane, carne ed ossa, l'animale è aumentato poco di peso (4618 gr.) e i fenomeni a carico del tronco e degli arti posteriori persistono. Il giorno tre agosto l'animale morì. Non ebbi i dati necroscopici, perchè assente da Pavia.

Adunque, tenuto conto del tempo che durò l'esperimento in questo cane, cioè 173 giorni, si deve ammettere che, contrariamente a quanto affermano Pelizzi e Tirelli, si possa ottenere anche nel cane un avvelenamento cronico per mais invaso da *penicillium glaucum*, con fenomeni transitorî che ricordano i fenomeni di avvelenamento acuto osservati da Gosio e da me nel topolino.

È molto probabile che i fenomeni transitorî ed accessuali osservati in questo cane siano prodotti da un accumulo di sostanza tossica che arrivando, in un dato momento, alla dose massima compatibile per quell'organismo, produce i fenomeni dell'avvelenamento acuto, i quali cessano sospendendo il trattamento maidico, pur rimanendo i fenomeni dell'avvelenamento cronico.

Tenuto poi conto che i fenomeni di avvelenamento cronico si protrassero nel cane oltre i due mesi dopo sospesa l'alimentazione maidica, e fino alla morte dell'animale, credo che i predetti fenomeni cronici non siano da ascriversi a disturbi funzionali, ma siano la manifestazione di profonde lesioni centrali.

*
* *

Ora, accertata in tal modo la tossicità del mais penicillare anche per il ratto e per il cane, il primo quesito che si presenta è quello di stabilire se la sostanza tossica appartenga ai prodotti della fermentazione aromatica, oppure sia di altra natura chimica.

Per risolvere questo quesito avrei dovuto procedere alle estrazioni alcooliche ed eteree del materiale tossico, come già si fece nelle precedenti ricerche di Gosio e mie; ma dovendo in queste esperienze su grossi animali, somministrare notevole quantità di materiale maidico per tempo non breve (perchè occorsero ben due mesi di alimentazione giornaliera con 150 gr. di materiale maidico per ottenere i primi fenomeni di avvelenamento), ciò avrebbe costato, colle inevitabili perdite che si hanno nelle successive estrazioni, un enorme consumo di materiale e di tempo.

Che molto probabilmente la sostanza tossica sia rappresentata dai prodotti della fermentazione aromatica, lo si deduce facendo le seguenti considerazioni:

Dalle nostre precedenti ricerche risulta che non esistono nel mais penicillare altre sostanze tossiche per il topolino, all'infuori dei prodotti della fermentazione aromatica.

Si aggiunga che i fenomeni da me osservati nel cane ricordano molto da vicino i fenomeni osservati da Gosio e da me nei topolini trattati coi prodotti fenolici; e che in queste ricerche io mi valsi sempre di materiale relativamente molto ricco di fenoli e molto tossico per il topolino, come ho detto più sopra.

*
* *

Dalle ricerche di Lombroso (1) sulla tossicità del mais guasto nei cani, pubblicate nel 1891, risulta che i cani alimentati con mais guasto, raccolto nelle campagne, presentano fenomeni identici a quelli osservati da me nel mio cane.

Da ciò sono indotto a supporre che anche il Lombroso nel 1891 abbia avuto a che fare con un avvelenamento prodotto con mais penicillare, senza che egli potesse, nelle sue condizioni di esperimento, riferire la tossicità del mais guasto ai prodotti del *penicillium glaucum* o di altri microrganismi.

Questa supposizione riceve ancora una conferma dalle antiche e ripetute osservazioni che dimostrano frequentissimo nel mais il *penicillium glaucum*, e specialmente dalle recenti ed importanti di Marzocchi ed Antonini (2), che riscontrarono il *penicillium glaucum* ed i suoi prodotti fenolici nel mais anche apparentemente sano, raccolto nelle campagne bergamasche.

Per queste ragioni credo che le interpretazioni di Pelizzi e Tirelli, i quali negano agli ifomiceti la proprietà di produrre veleni pellagrogeni per attribuirla esclusivamente ai batteri fluorescenti, e di Serena (3),

---

(1) C. Lombroso. *Esperimenti sull'azione venefica del mais guasto, nei cani e nei polli.* Archivio di Psichiatria, 1891.

(2) Marzocchi e Antonini. *Profilassi della pellagra.* Relazione presentata al 5° Congresso medico interprovinciale, 1897.

(3) Serena. *Sui veleni ed antiveleni del mais guasto.* Annali di Igiene sperimentale, vol. X, 1900.

Il dott. Serena, nei suoi tentativi di immunizzazione e sieroterapia coi veleni del mais putrefatto, compiuti nell'Istituto di Igiene di Roma, mostra di non approvare i metodi di ricerca da noi adoperati, cioè delle colture pure su polente sterilizzate, e crede di mettersi in condizioni che si avvicinano di più alle naturali, facendo putrefare nel termostato a 37° degli infusi di semi di mais.

A me sembra che questo metodo non risponda a quel rigorismo scientifico al quale l'autore dice di ispirarsi; nella presente questione della pellagra, dove, come è probabile, entrano molteplici elementi causali, parmi s'imponga il procedere con metodo analitico, cioè stabilire anzitutto se i microrganismi del mais guasto, *singolarmente*, siano capaci di produrre veleni pellagrogeni.

Si fu precisamente con tale obbiettivo che noi nel nostro lavoro mirammo e riuscimmo a stabilire che gli ifomiceti di per se soli sono capaci di produrre veleni, benchè non

il quale la riferisce all'attività dei protei, perchè ha visto che nell'infuso putrido di mais scompaiono gli ifomiceti restando soltanto i protei, siano lontane dal vero.

Senza dubbio gli schizomiceti possono produrre dei veleni nel mais; ma credo molto più verosimile attribuire la specifica tossicità pellagrogena del mais guasto ai prodotti degli ifomiceti, e specialmente del *penicillium glaucum*.

Infatti i veleni prodotti dagli schizomiceti nel mais, come risulta dalle esperienze di PELIZZI e TIRELLI, e da quelle recenti di SERENA, sono molto attivi e determinano una intossicazione acuta piuttosto che un'azione lenta ed accumulativa, come io ho osservato nel mio cane coi prodotti fenolici, e che si accorda col quadro clinico della pellagra. Ma è evidente che se questi materiali tossici del mais putrido venissero ingeriti coll'alimentazione, cosa invero poco probabile, si avrebbero di quando in quando piccole epidemie, da mais putrefatto, analoghe a quelle di botulismo o da alimenti guasti, e non la pellagra, malattia endemica e con decorso cronico per eccellenza.

Inoltre gli ifomiceti si sviluppano in condizioni (specialmente di umidità) nelle quali gli schizomiceti non possono ancora svilupparsi, e di più, gli schizomiceti alterano tanto i caratteri fisici del mais, che esso difficilmente viene, in queste condizioni, e colle proprietà descritte da SERENA per il suo infuso (odore di marciume), adibito all'alimentazione umana. Ed è appunto in queste condizioni che il SERENA non trovò nel suo infuso gli ifomiceti, per cui egli è indotto a negare loro ogni importanza nella etiologia della pellagra. Mentre anche nel mais apparentemente sano, come si è detto sopra, si riscontrano il *penicillium* ed i suoi prodotti fenolici.

---

avessimo potuto affermare, come chiaramente esprimemmo a pag. 42, che *la pellagra sia esclusivamente una intossicazione da prodotti aromatici degli ifomiceti del mais.*

Il SERENA poi, riproducendo malamente un periodo del nostro lavoro, fa credere che *noi escludessimo* ogni azione accumulativa del veleno del mais penicillare.

Ciò non è esatto. Noi scrivevamo a pag. 14: « *Dunque non si può dire, che avvenga un'accumulazione di veleno (infatti si è pervenuti fino alla dose quintupla di quella mortale per il topo, ottenendo solo eccezionalmente la morte); tuttavia però aumenta senza dubbio la sensibilità da parte dell'animale di esperienza; in esso vengono facendosi sempre più accentuati i fenomeni di paralisi e di contratture, assieme a depressione spiccata della nutrizione generale.* »

« *Non abbiamo ripetuto, come sarebbe stato nostro desiderio, questa esperienza, richiedendo essa molto tempo oltre che un materiale adatto; riteniamo però dimostrata l'azione deleteria della tintura di mais pennicillare introdotta replicatamente anche a piccole dosi nell'organismo del* mus musculus ».

Si vede adunque che, se nel nostro lavoro non potevamo, con una sola esperienza fatta a questo scopo, accertare bene l'azione accumulativa dei veleni, non la escludevamo nemmeno; infatti segnalammo l'*aumento dei fenomeni tossici.*

Che poi un accumulo realmente avvenga, risulta dal presente lavoro, in cui la scelta di animali di maggior mole permise un più proficuo studio della fenomenologia tossica.

---

IV.

LABORATORIO DI FISIOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
diretto dal Prof. BALDUINO BOCCI

# Il primo tono del cuore nei suoi rapporti colla pressione ventricolare. Se sia diastolico l'ictus.

Per il Prof. BALDUINO BOCCI e il Dott. ADAMO MOSCUCCI, Aiuto.

La prima memoria sull'argomento (1) riassumeva in modo succinto la *tecnica operatoria;* questa seconda riepiloga con pari brevità la *tecnica strumentale,* cioè il modo d'uso e di applicazione degli apparecchi o istrumenti all'uopo necessari.

Sin dai primi esperimenti ci fu agevole rilevare come nè il trequarti car-

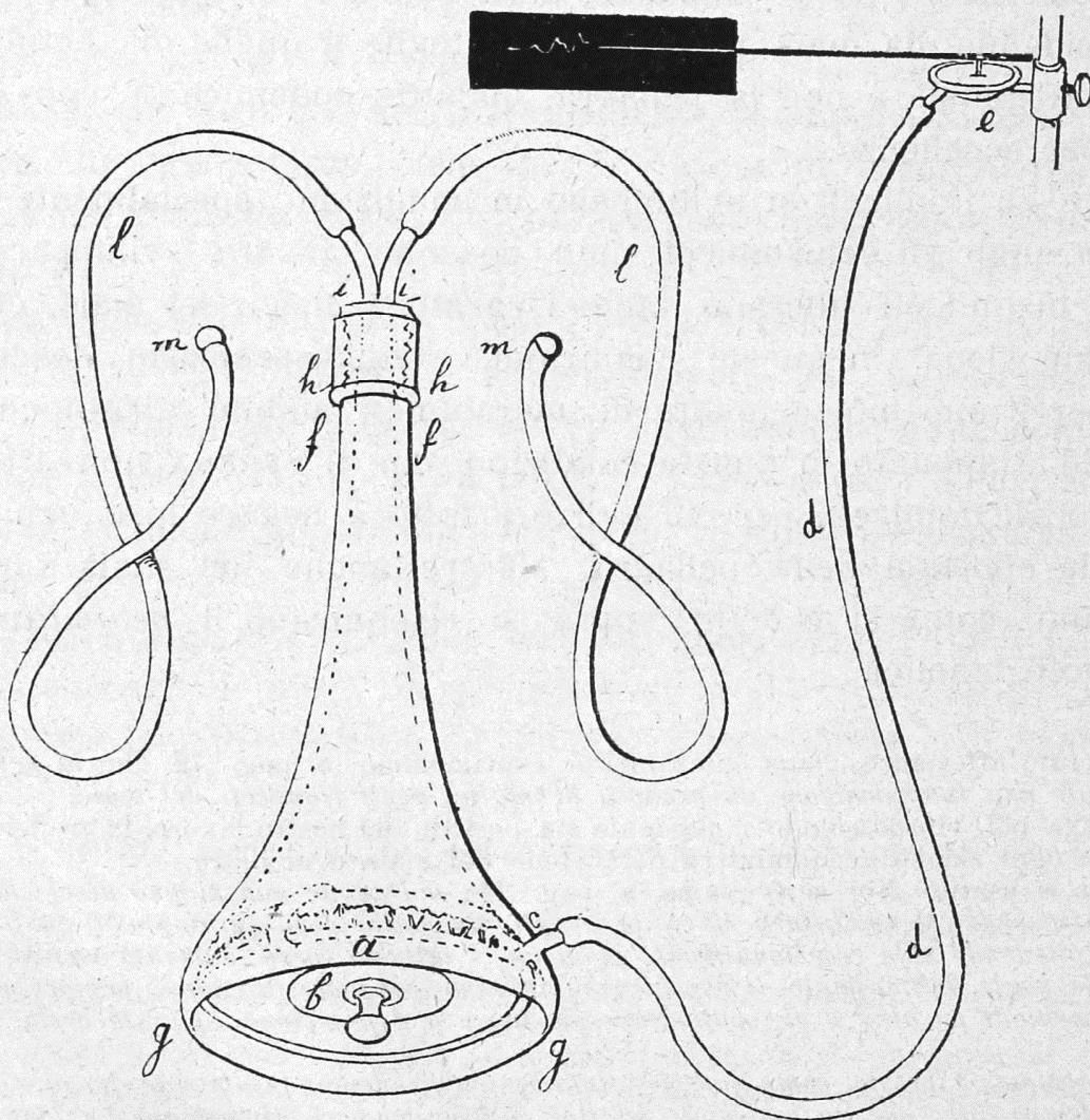



FIGURA 1ª.

diometrico bipertugiato alla base, nè il pneumografo per il cane a timpani coniugati, nè il comune stetoscopio potevano essere utilmente adoprati nella maggior parte delle nostre ricerche: non il trequarti bipertugiato, perchè in

(1) *Policlinico,* anno VII, n. 9, 1º maggio 1900.

certe posizioni sembra ostacolare l'onda sanguigna nella direzione dell'asse idraulico, rappresentato, secondo il Baccelli (1), da una linea abbassata dal cilindro aortico alla punta del cuore; non il pneumografo a timpani coniugati, che è inadatto per toraci robusti difficilmente compressibili non *carenati*; non infine

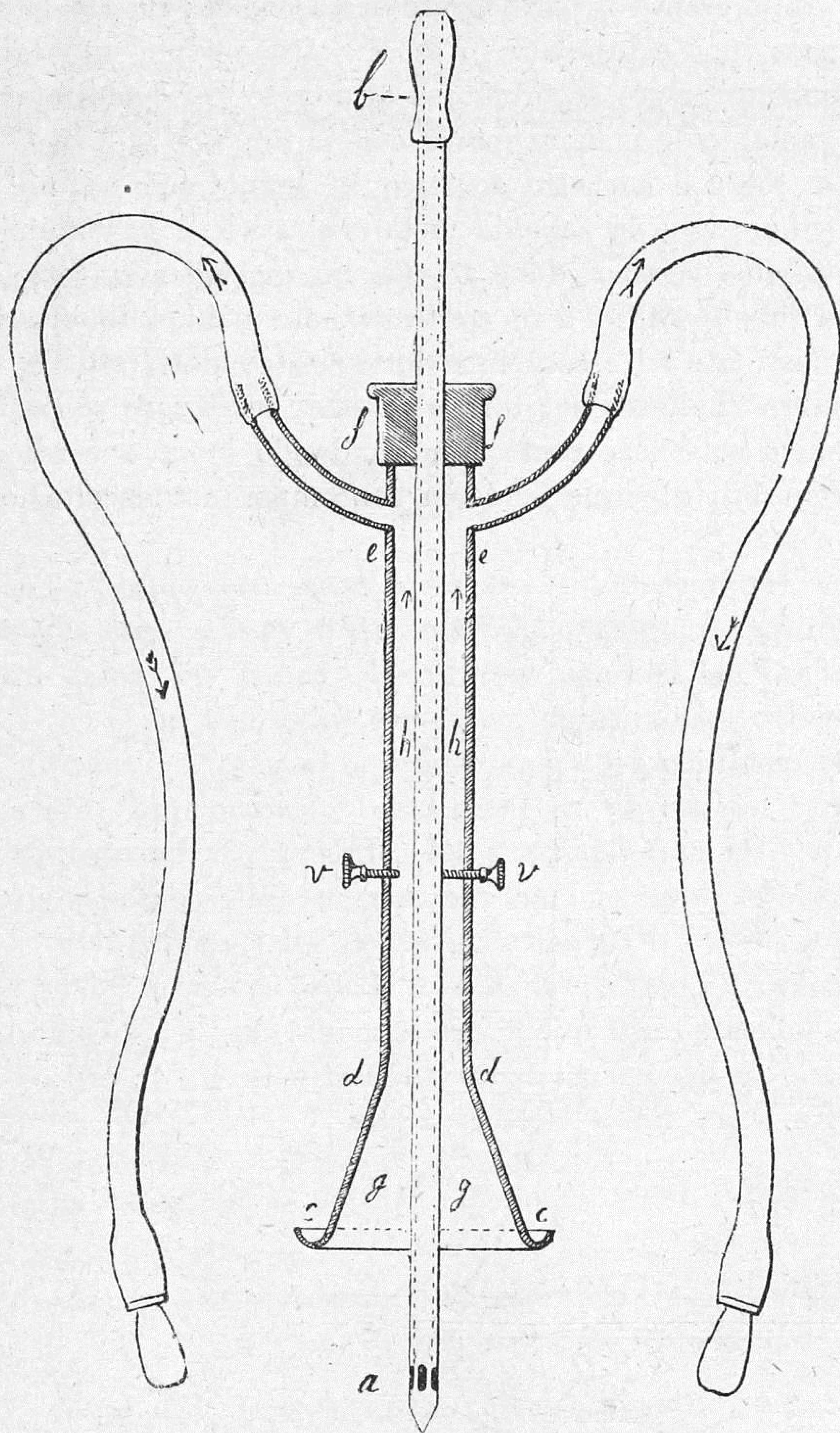



Figura 2ª.

l'ordinario stetoscopio, che esige l'appoggio dell'orecchio e la conseguente compressione del cuore nei molti casi in cui occorre porlo allo scoperto per la diretta ascoltazione dei toni.

(1) G. Baccelli. *Sulla meccanica cardio-vaso-motrice, e sulla diagnostica delle cardiopatie.* — Atti del IX Congresso medico internazionale, vol. III.

Inoltre, essendo limitata l'*area cardiaca* ed impossibile utilizzare contemporaneamente i detti strumenti destinati tutti ad occuparla, era necessario addivenire alla costruzione combinata di un *cardiografo stetoscopico, di un trequarti baro-stetoscopico* (1).

La fig. 1ª rappresenta il cardiografo stetoscopico: in *a* è la capsula metallo-elastica bottonata in *b* e tubulata in *c*; il bottone *b* può avvitarsi e svitarsi, e corrispondentemente essere accorciato o allungato per l'adattamento sul torace; il breve tubo metallico *c* è in rapporto con il timpano a leva *e* per mezzo del tubo elastico *d*; *f-g* è il cornetto acustico in legno conformato a campana in basso, cioè dove accoglie la capsula metallo-elastica, e gradatamente restringentesi verso l'alto, cioè verso *f*, dove trovasi un piccolo manicotto a vite *h*, attraversato da due tubi metallici *i* in continuazione a due tubi elastici *l*, terminanti con l'olive *m* destinate ad essere introdotte nei condotti uditivi. Un tale apparecchio può essere applicato sul torace intatto, sul torace scoperto sino ai muscoli intercostali e sul cuore posto a nudo, dando luogo a cardiogrammi perfettamente confrontabili e permettendo la contemporanea ascoltazione dei toni del cuore.

La fig. 2ª rappresenta il trequarti *baro-stetoscopico*, tetra-pertugiato nell'estremo inferiore *a*, che va introdotto nelle cavità ventricolari o atriali del cuore, e rigonfiato nell'estremo superiore *b*, che dovrà porsi in comunicazione con un manometro mediante un resistente tubo elastico.

Il cornetto metallico *c-d-e* può essere abbassato e inalzato, poichè il piccolo manicotto di chiusura *f* ne permette lo scorrimento intorno alla cannula del trequarti; *g* è la parte dilatata del cornetto per l'accoglimento delle onde sonore propagantisi lungo *h* nella direzione delle frecce sino alle olive. Le viti *v* servono a fissare il cornetto metallico sul trequarti.

Erano necessarie queste premesse di *tecnica:* esse in fondo sono il risultato di quelle cure sollecite e di quelle precauzioni che ci potranno dare indipendenza di giudizio in argomenti tanto discussi e in cui la critica e l'esperimento troveranno certo larga messe d'osservazione.

Siena, 14 giugno 1900.

---

(1) Così credo chiamare questi apparecchi da me ideati, e impiegati e controllati in moltissime prove coll'aiuto del dott. Moscucci (B. Bocci).



Tip. Nazionale di G. Bertero

L. Trimani, *segr. resp.*

(44)

Anno VII. Roma, 1° ottobre 1900 Vol. VII-M. (fasc. 10).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

## SOMMARIO.



I.

# Ulteriori ricerche sulla biologia e sul chimismo delle arseniomuffe

Nota riassuntiva del Prof. Dott. B. GOSIO

Direttore dei Laboratorii della Sanità pubblica

I. Proprietà patogene del « penicillium brevicaule ». — II. Innovazioni metodiche nella ricerca biologica dell'arsenico. Saggi di un dosaggio biologico dell'arsenico. — III. Il gas delle arseniomuffe. Costituzione chimica e meccanismo di sua formazione. Tossicità.

Dacchè resi noti i risultati dei miei studi sulle arseniomuffe (1), si accolse come definitivamente dimostrata la possibilità d'un'intossicazione per gas arsenicali nelle stanze a tappezzerie contenenti arsenico e si adottò con successo il metodo biologico di ricerca di questo tossico, metodo che di quegli studi appare il frutto più pratico e brillante. Ciò emerge dai numerosi lavori di controllo che, in Italia ed all'estero, vennero fatti (2); tali lavori non hanno,

---

(1) Arch. ital. de Biologie, 1892, vol. XVIII. Hygienische Rundschau, 1897, n. 24.

(2) ABBA. *Riconoscimento dell'arsenico*, ecc. Riv. d'ig., 1893, n. 23. — ID. *Ueber die Feinheit der biologischen Methode*, ecc. Centralblatt f. B. Abt. II, vol. IV, n. 21. — ABEL e BUTTEMBERG. *Ueber die Einwirkung von Schimmelpilzen auf Arsen*, etc. Zeitschrift f. Hyg., vol. 32. — DI MATTEI. *Il criterio microbiologico*, ecc. L'ufficiale sanitario. Riv. d'ig. e med. prat., anno XI, 1898. — ID. *Ricerca microbiologica dell'arsenico nei cadaveri.* Arch. per le scienze med., vol. XXIV, n. 6. — ID. *Ricerca microbiologica dell'arsenico nei visceri conservati in alcool e formalina.* Id., vol. XXIV, n. 7. — A. FRASSI. *La cura cacodilica.* Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, n. 33, anno 1900. — MORPURGO e BRUNNER. *Ueber die Anwendung der mikrobiologischen Reaction*, etc. Oesterr. Chem. Zeitung, 1898. Neue Folge, vol. 1, pag. 167. — C. A SANGER. *On the formation of volatile compounds of arsenic*, etc. Proceedings of the American Academy of Art and Sciences, vol. XXIX.

per verità, aggiunto molto di nuovo alle conoscenze già acquisite, ma si presentano molto accurati e ricchi di notizie a conferma delle mie vedute.

La dottrina degli arsenio-miceti presentava però ancora non poche lacune, che io non perdetti mai di mira: le lacune riguardavano le loro proprietà parassitarie, i perfezionamenti metodici nella ricerca biologica dell'arsenico e, quel che più interessa, la costituzione chimica dei composti volatili che determinano l'arsenicismo domestico e il meccanismo di loro produzione.

Numerosissime esperienze ho intrapreso e fatto intraprendere in questi laboratorii, per risolvere detti quesiti ed in molti punti si dovettero superare le più ardue difficoltà: ora però credo di aver raccolto dati bastevoli per rispondervi in modo soddisfacente.

## I.

Fin ora le conoscenze nostre sul penicillium brevicaule, che, dalle mie ricerche e poi anche da quelle di tutti gli altri autori, si mostra l'arseniomuffa più attiva fin ora conosciuta, erano come di un elemento patogeno indiretto, cioè — per esprimermi nel modo più semplice — di una cellula, che, vivendo a contatto di un composto fisso di arsenico, produce un gas, che avvelena chi lo inspira. Ma nuove indagini mi persuasero, che l'ifomiceta in parola è anche capace di spiegare proprietà patogene *dirette*, vale dire di uccidere chi lo alberga come parassita in determinati organi. Una mera casualità richiamò per la prima volta la mia attenzione in proposito. Alcuni conigli sottoposti ad una progressiva malleinizzazione erano stati tenuti in una camera, ove il p. brevicaule veniva da tempo coltivato in massa, con notevoli probabilità di spandere nell'aria gran copia dei suoi conidii. Uno dei conigli morì senza causa manifesta: all'autopsia entrambi i polmoni si mostrarono epatizzati; all'esame microscopico e colturale del succo non si trovò alcuno degli schizzomiceti ordinariamente incriminabili; invece nei preparati per dilacerazione si osservò un fittissimo micelio splendente, che comprendeva come in una stretta trama il parenchima polmonare. Schiacciando fra due vetrini un minimo lembo di tessuto polmonare, il fatto risultava nel modo più manifesto.

Un pezzettino di polmone portato con tutto il rigore asettico su una patata alla Roux, diede sviluppo ad una coltura tipica di p. brevicaule; addizionata d'una traccia di arsenico, la muffa reagì in modo specifico formandone i relativi composti gassosi. La determinazione esatta delle infiorescenze e di tutte le particolarità morfologiche venne fatta con un nuovo

metodo di preparazione, che descrivo qui appresso in una breve memoria a parte.

Negli esperimenti di reinfezione colle spore secche fatte inalare ai conigli per mezzo di un apparecchio a mantice analogo a quello di cui si servirono Celli e Guarnieri pel pulviscolo tubercolare, non si ebbe sempre la morte; invece, inoculando *notevole quantità* di spore nella vena marginale dell'orecchio, si poterono, di regola, uccidere i giovani conigli per una polmonite doppia dovuta alla rigogliosa vegetazione della muffa. Un materiale efficace d'innesto io ottenni lavando con un forte e finissimo getto di soluzione clorurata fisiologica, e colle dovute cautele asettiche, la superficie delle colture sporificate, raccogliendo il lavaggio in un bicchiere, lasciandolo depositare ed utilizzando infine il deposito.

Le prove fatte mi persuasero della possibilità della produzione anche spontanea di detta forma di polmonite, in chi inali *gran copia* di queste spore: io la denomino polmonite *penicillare*, poichè, per quanto io sappia, è la prima che fin'ora si conosca dovuta alla vegetazione di un penicillo. Quanto alle altre particolarità, si osservano qui su per giù gli identici fatti, che caratterizzano i parassitismi ifomicetici in genere; vale dire, anzi che di una vera e propria infezione, si dovrebbe parlare di leso funzionamento per un tessuto estraneo, che invade un organo essenziale e lo rende inerte, tutto poi in proporzione del quantitativo vegetale introdotto. Una sola particolarità potrebbe verosimilmente variare un simile concetto pel p. brevicaule: essa riguarda il caso in cui questo ifomiceta venga a vegetare in un organismo fortemente arsenicizzato: allora è ovvio, che, oltre al parassitismo meccanico, si estrinsichino fenomeni tossici veri e propri, causa la subitanea produzione dei veleni gassosi, che, molto più potenti di quelli fissi, rompono l'equilibrio del primitivo adattamento.

## II.

Il metodo biologico di ricerca dell'arsenico non subì, in mano dei diversi autori che lo sperimentarono, modificazioni molto notevoli: tutti seguirono la tecnica originariamente da me proposta, di sterilizzare la sostanza sospetta incorporata in un terreno nutritizio e seminarvi poi l'ifomiceta. La scelta del terreno nutritizio è d'interesse affatto secondario; Abel e Buttemberg trovano preferibile il pane (1); a me pare che la patata si possa utilizzare con maggior fiducia, perchè, sovratutto in una reazione così sensi-

(1) *Ueber die Einwirkung von Schimmelpilzen auf Arsen und seine Verbindungen. Der Nachweis von Arsen auf biologischem Wege.* — Zeitschrif f. Hyg., 1899, 32 Bd.

bile, giova ricorrere ad un mezzo esente il più possibile da manipolazioni, che possono, per svariate circostanze, rendere talora arsenifero un materiale e generare degli equivoci. Pensando a tutte le vicende, cui va soggetto il grano, dal momento in cui si raccoglie, a quello in cui lo si riceve sotto forma di pane, non si può dire che quest'ultimo sia il tipo dei prodotti, in cui la materia prima venga poco manipolata.

Del resto, io, nei miei lavori ho, per una volta tanto, asserito che il fungo è in grado di dare la sua reazione specifica, *purchè sia messo in grado* di poter vegetare a contatto dell'arsenico che si suppone presente.

Io poi feci sempre nuovi tentativi per migliorare il metodo ed accrescerne la praticità; e trovai che un perfezionamento notevole si può avere nel modo di mettere la sostanza sospetta in contatto col germe; invece di incorporarla in precedenza nel materiale nutritizio e poi immergervi la muffa, conviene far prima la cultura e, sul giovane micelio, deporre poi il materiale supposto arsenifero debitamente condizionato per renderne intimo il rapporto cogli ifi vegetanti.

In questo modo, sempre che la coltura sia giovanissima (vale dire in piena parabola ascendente del suo sviluppo) i fenomeni reattivi si possono apprezzare già in 10 minuti: ben si comprende pertanto quali vantaggi apporti questa semplicissima modifica: 1° si è di fronte ad un fenomeno imminente, che rende il giudizio più preciso per l'opportunità di un confronto organolettico, facile a farsi sulla coltura prima e dopo l'aggiunta della sostanza; 2° si è in grado di ottenere prontissima la reazione, sempre che si abbia cura di disporre per una provvista continuativa di giovani colture di p. brevicaule; 3° si risparmiano tutti i preliminari dell'incorporare e sterilizzare il materiale sospetto; infatti, dato un fenomeno reattivo, che si rende manifesto già dopo 10 minuti, se anche si vuole prolungare l'osservazione per qualche ora, la muffa già sviluppata non teme la concorrenza di altri saprofiti ed ha campo di esercitare, senza ostacoli, il suo compito.

Infine, un altro cospicuo vantaggio della suddetta innovazione metodica sarebbe quello di offrire qualche criterio circa la quantità probabile di arsenico presente. Ciò è ovvio comprendere, per le seguenti riflessioni: quando si coltiva il p. brevicaule in un terreno a cui è commisto arsenico, non sappiamo quanto di quest'arsenico stia a reale disposizione del germe, che cresce superficiale od irregolarmente sprofonda i suoi ifi: non si può quindi apprezzare la proporzionalità fra effetto e causa, fondamento di tutti i processi dosimetrici, in cui si suppone sempre parità delle condizioni sperimentali accessorie.

Fino ad un certo punto, si può correggere la lacuna, ove si ricorra alle colture in brodo; ma anche qui, ammesso pure, che la sostanza sia

nel liquido uniformemente distribuita, e che si disponga di numerosi controlli analoghi a quelli dei processi colorimetrici, bisognerebbe, col vecchio sistema, continuamente tener dietro alla reazione organolettica, di pari passo, che il germe si sviluppa; ciò non è pratico. Invece, trovato il mezzo per provocare il fenomeno reattivo in pochi minuti, quanto a brevità, il procedimento acquista subito i caratteri dei comuni saggi di laboratorio, sicchè nessun particolare può sfuggire all'osservatore, che è in grado di verificarlo a breve scadenza. Quanto poi a provvedere alla parità delle condizioni accessorie, altro non v'è che preparare fette di patate press'a poco della stessa superficie, e coltivate nella stessa guisa, per avere altrettante patine analoghe di micelio vegetante, in cui incorporare il materiale d'indagine. In questo modo, si è sicuri che press'a poco ugual quantità di reattivo vivente agisce su tutto l'arsenico messovi a contatto, e se fra diverse colture addizionate di diversi campioni, v'ha disparità d'energia di reazione, sia per la maggiore o minore prestezza con cui si sviluppa il gas agliaceo, sia per la maggiore o minore intensità di detto sviluppo, ciò non può devolversi ad altro che al maggiore o minore quantitativo di arsenico presente. Ciò posto, prendiamo, come termine di confronto, la quantità minima di arsenico che, cimentata col processo biologico, nelle suddette condizioni sperimentali, è in grado di svolgere un evidente odore agliaceo, ad esempio, in 15 minuti: questa quantità si determina colle prove in bianco; essa varia secondo lo stato fisico della sostanza arsenifera, ma, per ogni singola sostanza, rimane press'a poco invariabile. Allora non resta che procedere, con *quantità misurate* di materiale, ad uno scandaglio, nell'intento di trovare quale è la quantità minima capace di riprodurre il voluto fenomeno indice: con un breve calcolo si rimonta poi alla percentuale d'arsenico contenuto in quel materiale. Tali saggi, pei liquidi arseniferi (e, rispettivamente, per tutti i solidi atti ad essere disciolti) mi diedero finora risultati incoraggianti: negli altri casi occorre ancora studiare bene le condizioni di riuscita, ciò che mi sono proposto di fare, per renderne conto nel lavoro in disteso. In tutti i modi, questi saggi d'esame quantitativo non danno - ripeto - che dei criteri generici, per arguire entro quali limiti è compresa la ricchezza in arsenico di determinate sostanze; solo con parecchie prove si può arrivare a precisare alcunchè in proposito. Ciò può finora dare il metodo biologico, di cui qui c'interessiamo, come saggio di analisi quantitativa. Quanto ad analisi qualitativa, resta un'altra innovazione metodica, la quale permette di agire per via chimica sul gas ed ottenerne preparati dimostrativi.

Finora vedemmo, che il saggio biologico dell'arsenico o era semplicemente olfattivo, oppure prendeva l'importanza di un vero saggio chimico, quando il gas sviluppato nella reazione biologica si ossidasse nel perman-

ganato di potassio acido, per ricercarvi poi l'arsenico a mezzo dell'apparecchio Marsh. Questo procedimento è un po' lungo, benchè in molti casi sia già per se stesso vantaggioso al chimico, il quale, utilizzando la muffa, può risparmiarsi molte fastidiosissime distruzioni di sostanza organica. Un mezzo più semplice è però quello di far gorgogliare le emanazioni dell'arseniomuffa reattiva in un liquido così composto:

| | | |
|---|---|---|
| Cloruro mercurico . . . . | parti | 8-12 |
| Acido cloridrico . . . . . | » | 20 |
| Acqua distillata . . . . . | » | 80 |

Siffatto reattivo fu già impiegato da Bergé e Reychler in un loro processo di purificazione dell'acetilene (1). In un controllo di tale processo, che feci studiare nei Laboratori della Sanità, Biginelli riscontrò che il soluto mercurico sopra indicato trattiene molti composti che, per l'acetilene, sono da ricordarsi come impurezze; e fra questi vanno annoverati anche gas arsenicali, come col mio metodo biologico si potè all'evidenza dimostrare (2).

Tali fatti consigliarono ad adottare il liquido in parola come reattivo del gas delle arseniomuffe, con cui produce precipitati cristallini. La pratica è delle più semplici; non v'è che aspirare l'aria delle colture di prova in un gorgogliatore contenente la soluzione cloridrica di cloruro mercurico. Se la quantità di gas è apprezzabile, in capo ad un tempo variabile da 1 a 3 giorni, si nota, sovratutto al punto in cui si producono le bolle nel gorgogliatore, la deposizione di una massa cristallina più o meno abbondante, a seconda della quantità del gas arsenicale che la corrente aerea trascina a reagire. Tale fenomeno, nelle condizioni in cui si agisce, non ha luogo, se non quando l'arseniomuffa coltivata vive in presenza di composti arsenicali. I detti cristalli rappresentano la combinazione mercurica di un'arsina, di cui ben tosto ci occuperemo. Stropicciati fra le dita, essi esalano già un fortissimo odore d'aglio. Evidentemente anche qui il saggio non può essere che qualitativo; soltanto offre criteri sulla maggiore o minore copia di arsenico presente.

## III.

Lo studio sulla costituzione chimica del gas delle arseniomuffe e sulla sua origine presentò le maggiori difficoltà, sovratutto per la preparazione del materiale d'analisi. Nelle mie ricerche del 92-93, con una combustione di esso gas spostato dalle soluzioni argentiche a mezzo di KOH,

(1) Bull. Soc. Chim., 3ª serie, t. XVII-XVIII, n. 4.
(2) Relaz. sanitaria al Consiglio Sup. di Sanità. Roma, anno 1897, pag. 44.

potei provare trattarsi di un composto del carbonio (1); in pari tempo il suo comportamento cogli alcali forti mi avvertiva della sua basicità; cosicchè, pur non escludendo traccie di un idruro d'arsenico non facile a definirsi nella sua costituzione iniziale, annunziai, che, per la massima parte, *il gas delle arseniomuffe è un'arsina* (2); infatti è un'arsina, come ben presto dimostreremo, in base ai dati dell'analisi chimica: ma i saggi sommari d'allora non potevano bastare per esaurire un quesito di tanta importanza scientifica; occorreva un'analisi elementare. Ciò non era possibile, se non per una di queste due vie: o ottenere il gas libero misurabile e perfettamente puro, o fissarlo sotto forma di un composto ben definito: anche l'assorbirlo in un solvente avrebbe, in definitiva, condotto all'una od all'altra delle suddette vie. In tutti questi tre indirizzi feci pazienti tentativi, che durarono ben cinque anni; per il forte ostacolo, che presentava il liberare il gas dell'aria atmosferica, la quale, in primo tempo, era necessaria allo sviluppo della muffa strettamente aerobia, ebbi cura di fare in vasta scala, colture in ossigeno a pressione ridotta; ottenuto il gas, l'eccesso di O e di $CO^2$ erano assorbiti col pirogallato potassico fortemente alcalino. Il rendimento utile era però così scarso, da non permettere alcun dosaggio: anche tutti i tentativi di condensazione del gas, coll'aiuto di forte pressione e del raffreddamento non sortirono migliore esito: si tratta di un gas di difficile manipolazione; piuttosto che di un vero gas, le sue proprietà sono di un vapore, che facilmente aderisce anche ai tappi umidi e non si riesce a separarlo dai liquidi, in cui si fa pervenire. L'alcool, l'etere, il cloroformio facilmente l'assorbono, ma, evaporando con qualsiasi precauzione il solvente, non si riesciva a separarlo dal prodotto, che interessava ottenere libero d'impurità. Dopo molte prove, dovetti ritornare al metodo mio primitivo, di provocare la formazione di composti stabili, come avevo già fatto a mezzo delle soluzioni argentiche.

Il nitrato d'argento stesso, però, si dimostrò all'uopo ben poco adatto: con esso, il gas organometallico delle arseniomuffe, produce bensì combinazione, ma ciò s'accompagna con tale riduzione in nitrito ed in argento libero, da rendere estremamente ardui i lavori di purificazione, a meno di esporsi alla perdita totale o quasi totale del prodotto, come già in altra memoria ebbi campo di ricordare.

Molto più opportuno si rivelò, ai saggi preliminari, il cloruro mercurico in soluzione cloridrica, il reattivo, che testè ricordai a proposito della reazione chimica qualitativa del gas in discorso. I cristalli che si formano sono qui molto meglio definiti, più facili a purificarsi con semplici lavaggi acquosi;

---

(1) Rivista d'igiene e sanità pubblica, anno III, n. 10-11, 1892.

(2) Giornale Acc. Med. di Torino. Vol. XL, pag. 594.

si tratta poi di un composto d'alto peso molecolare, ben stabile a tutte le influenze fisiche, e ciò è di grande vantaggio per chi deve cimentarlo con saggi chimici a scopo analitico.

Risolto il problema della scelta del reattivo fissatore, ne rimanevano due altri di grande importanza pratica: quello di determinare una forte produzione di gas e quello di raccoglierlo puro ed in gran quantità nelle soluzioni mercuriche. Il primo fu risolto con un progressivo adattamento dell' ifomiceta a dosi elevatissime di arsenico; in tal modo si potè mettere nelle colture, con probabilità di un'energica decomposizione, perfino il 3 % d'arsenito sodico. Quanto al secondo, escogitai un tipo speciale di recipienti, che, oltre una vasta superficie d'emanazione, permettessero anche facile esito al gas ed un'efficace filtrazione della corrente aerea, che doveva trascinarlo nei reattivi. I recipienti che, all'uopo, ho fatto costrurre, riproducono il tipo delle comuni boccie Fernbach; sono però di fondo molto ampio, a collo altissimo di larga sezione ed a tubo laterale impiantato ad un livello molto prossimo al fondo.

Oltre a ciò, invece di disporre le boccie in catena, il che rende scarso il passaggio del gas, provvidi a munire ogni boccia di uno scarico indipendente. Un gran numero di queste boccie (50-60) che, in complesso, venivano a costituire una superficie coltivata di 5-6 m. q. venivano poste in batteria ed allacciate con opportuni tubi di scarico, due a due, con un gorgogliatore contenente la soluzione mercurica. Ogni gorgogliatore poi era munito di un terzo tubo che immetteva nella rete generale di aspirazione. Per tal modo, una corrente aerea ben filtrata attraverso l'alto strato d'ovatta delle Fernbach trascinava indipendentemente i prodotti d'ogni boccia a reagire sul mercurio. L'aspirazione si protraeva di regola per un mese; in capo a questo tempo, si poteva in generale raccogliere dai 5 ai 7 grammi di composto mercurico, che corrispondono a 3-5 grammi in circa di prodotto puro.

Grande è l'influenza della temperatura sulla genuinità del prodotto: ad una temperatura oscillante fra 15° e 20° si ottiene un prodotto pressochè costante: elevandola a 30° e più, si formano anche altri prodotti secondari.

Le ricerche analitiche finora compite riguardano però soltanto il prodotto tipico ottenuto nella *bassa fermentazione.*

Dette ricerche speciali vennero da me affidate a Biginelli capo della sezione chimica: egli ne renderà dettagliatamente conto in una nota a parte: qui io mi limito a riportare i risultati analitici sommari, che permettono di risalire alla composizione chimica del gas fondamentale delle arseniomuffe ed alla sua probabile formola di costituzione.

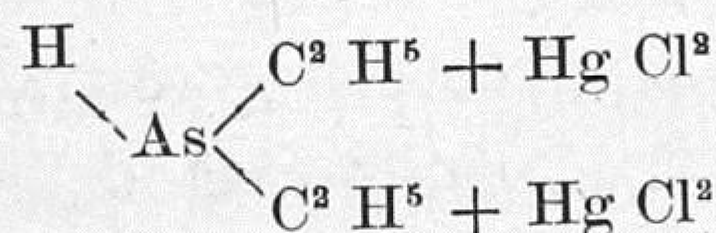
All'analisi qualitativa, la sostanza dimostrò contenere As, Hg, Cl, e sostanza organica.

All'analisi quantitativa, essa diede i seguenti risultati:

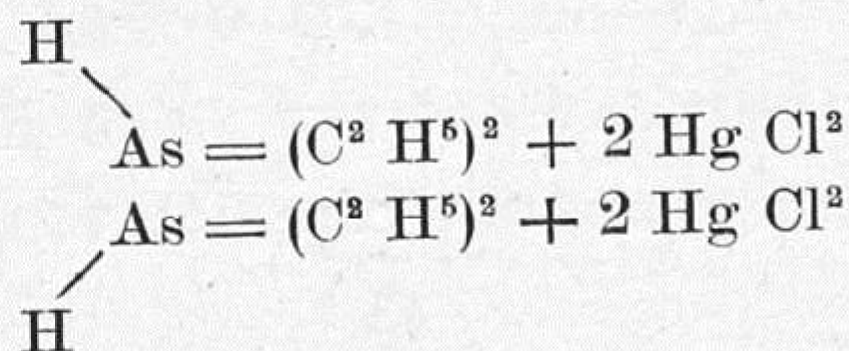
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | gr. | 0,6755 | fornirono | gr. | 0,5671 | di | Ag Cl |
| II | » | 0,6330 | » | » | 0,4424 | » | Hg Cl |
| | | e | » | » | 0,1169 | » | $As^2 S^3$ |
| III | » | 0,5906 | » | » | 0,1333 | » | $CO^2$ |
| | | e | » | » | 0,0834 | » | $H^2O$ |

| Da cui si ricava per 100 parti | | Calcolando per $C^4 H^{11} As Hg^2 Cl^4$ si ricava per 100 parti |
|---|---|---|
| Cl = 20,70 | . . . . . . . . . . . . | Cl = 21,01 |
| Hg = 59,35 | . . . . . . . . . . . . | Hg = 59,17 |
| As = 11,26 | . . . . . . . . . . . . | Hs = 11,09 |
| C = 6,15 | . . . . . . . . . . . . | C = 7,10 |
| H = 1,56 | . . . . . . . . . . . . | H = 1,62 |

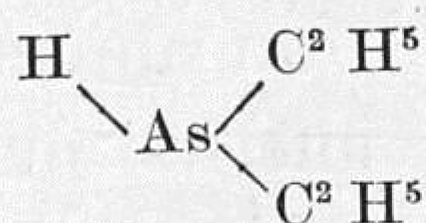
Questi dati portano a conchiudere, che la sostanza in esame è il composto mercurico d'un'arsina dietilica, a cui si potrebbe assegnare per formola di costituzione:



oppure la formola doppia:



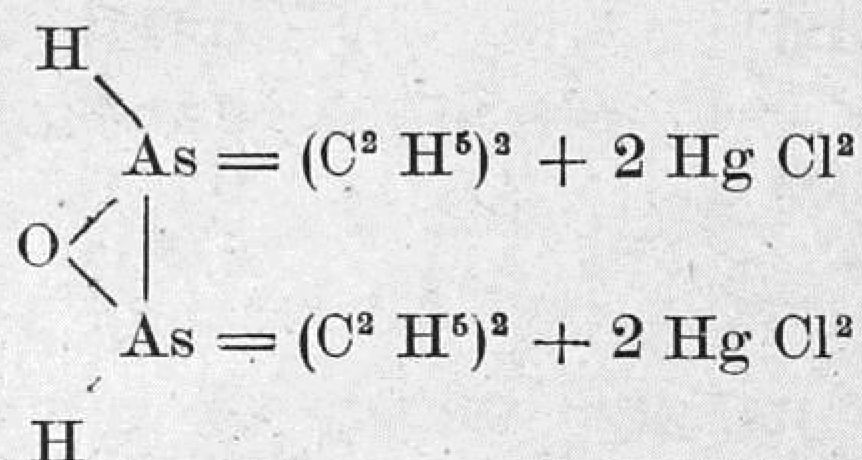
L'arsina libera corrispondente, cioè il prodotto organometallico volatile, che esala dalle arseniomuffe quando vivono in presenza di idrati di carbonio e di arsenico, sarebbe:



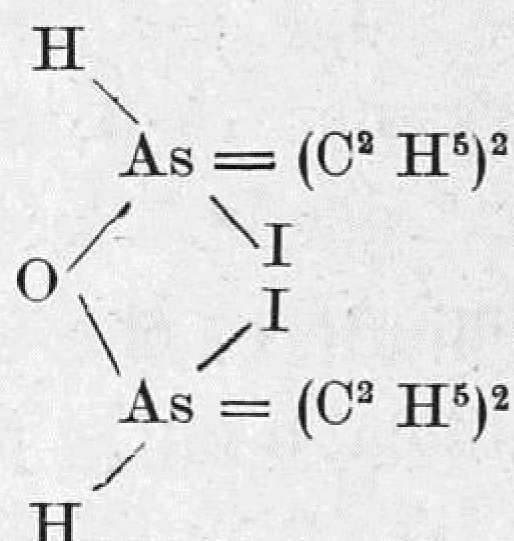
Se la costituzione del prodotto possa variare, col variare del terreno nutrizio che si offre alla muffa, non si può per ora asserire con certezza. È probabile però che la dietilarsina si formi solo quando, oltre al lavorio specifico estrinsecantesi sull'arsenico, è resa in qualche modo possibile al fungo anche una fermentazione etilica.

Biginelli potè poi preparare alcuni derivati di questo composto fon-

damentale: così, coll'azione dell'acqua bollente, potè giungere al composto cloromercurico del tetraetildiarsonio:



Coll'azione degli alcali fissi, e consecutivamente dello iodo, ottenne il ioduro di tetraetildiarsonio:



e poi il solfato, per la sostituzione dei due atomi di I col radicale $SO^4$ e poi ancora l'acido tetraetildicacodilico... Si potè insomma illustrare tutta una serie di composti di notevole interesse scientifico.

## III.

A renderci, in via di probabilità, ragione del meccanismo con cui si produce una dietilarsina nel chimismo del p. brevicaule coltivato in presenza di As, valgono i seguenti dati che potei sperimentalmente raccogliere sulla biologia della muffa.

1. Il p. brevicaule, che vive a contatto coll'arsenico, consuma questo metalloide, come se si trattasse di un alimento; il micelio del fungo *rigorosamente lavato* mostra nel suo interno quantità diverse di As a seconda degli stadi di vita in cui lo si considera; nel pieno rigoglio di vegetazione, si riscontra la massima quantità di As.

2. Mischiando composti arsenicali con la detta muffa nelle più favorevoli condizioni per ottenere lo sviluppo dell'arsina, ma ostacolando la vita al germe ad es. con un antisettico o con un'eccessiva temperatura, oppure con una esagerata sproporzione dello stesso As, la decomposizione più non ha luogo: *essa è sempre e solo frutto della vita in atto dell'ifomiceta.*

3. Il p. brevicaule è un *fermento alcoolico;* l'alcool etilico coi rela-

tivi prodotti d'ossidazione immediata (aldeide acetica, acido acetico) si rinviene in apprezzabile quantità nelle colture in terreno zuccherino. A temperature elevate (35°-37°) ritrovasi nei liquidi colturali anche l'acido formico, e ciò fa credere, che, in dette condizioni, possano prodursi anche arsine metilate.

4. La stessa muffa inverte anche l'amido, ciò che si accompagna con un fenomeno visibilissimo anche ad occhio nudo, cioè un forte imbrunimento del terreno colturale (patata) che si offre al germe.

E qui abbiamo gli elementi per esplicare come si compia la gassificazione dell'arsenico per opera dell'arseniomuffa: il metalloide viene assunto ed elaborato nel tessuto vivente e poi emesso (prodotto di ricambio) come un nucleo organometallico, che reagisce e fa legame coll'alcool o cogli alcool allo stato nascente, frutto pure della vita del germe. Naturalmente questa è una spiegazione generica del fenomeno; risalire al vero meccanismo intimo sarebbe un volerci rendere conto ultimo delle leggi di *specificità.*

Riguardo al potere tossico della suddetta arsina, le migliori notizie si possono ancora raccogliere nella letteratura, che registra, nei loro particolari, non pochi casi di avvelenamento cronico e subacuto in persone, che abitarono camere a tappezzerie arsenicali. I disturbi da me stesso provati per una inspirazione del gas e descritti come una vera forma di avvelenamento (1) furono verificati anche da Abel e Buttemberg (2); questi autori aggiungono d'interessante il particolare della varia sensibilità che accusano i diversi individui di fronte al veleno; per taluni, l'effetto è quasi immediato; per altri, v'è una relativa tolleranza.

Le esperienze sugli animali non approdarono finora a risultati molto soddisfacenti. Io ottenevo la morte dei topi ponendoli negli stessi palloni di coltura; questa morte, piuttosto sollecita, viene da Abel e Buttemberg (3) attribuita più all'enorme sviluppo di $CO^2$, che alla stessa arsina. Egli è certo, che la grande produzione di $CO^2$, a cui corrisponde un forte consumo di O, può creare, come Abel e Buttemberg si esprimono, una vera *grotta del cane:* però lo stesso risultato fu da me ottenuto anche nei palloncini di condensazione del gas, ove questo era spinto libero di $CO^2$ a mezzo di KOH: ed i sintomi della morte erano consimili a quelli verificati in un controllo fatto con idrogeno arsenicale. Finchè però non si possa disporre di un prodotto libero, puro e misurabile, sì da poterlo mescolare in diverse proporzioni all'aria di determinati ambienti, in cui si pongono gli animali

(1) Riv. d'ig. e san. pubblica, anno 1892, pag. 201 e 261.
(2) Loc. cit.
(3) Loc. cit.

di prova, non sarà dato arguire alcunchè di preciso sulla questione tossicologica.

Spero, che lo studio chimico, che si prosegue attivamente in questi laboratori, nell'intento di arrivare alla sintesi del gas, possa anche colmare siffatta lacuna.

***

In questa nota io ho riferito per sommi capi sui resultati delle nuove indagini compiute in questi laboratori sulle arseniomuffe e sui loro prodotti. Una pubblicazione in disteso le illustrerà quanto prima in tutti i loro dettagli.

Roma, settembre 1900.

---

II.

OSPEDALE DI S. SPIRITO IN ROMA

# Un nuovo caso di « Malattia di Erb »

## Myasthenia gravis pseudo-paralytica. Paralisi bulbare senza reperto anatomico

Per i dottori C. GUASTONI e L. LOMBI.

(*Continuazione e fine, vedi fascicolo 9*).

### SINTOMATOLOGIA.

La sindrome di Erb è una malattia a disturbi motori, i quali presentano dei caratteri speciali che analizzeremo dettagliatamente. Spesso però ci incontriamo anche con altri sintomi extramotori.

Che valore dare a questi altri sintomi? Sono essi pertinenti alla malattia di Erb o hanno altra provenienza? Non è facile sempre risolvere il quesito. Abbiamo visto come parecchi autori tendano a ripudiare tutti quei casi che presentano dei sintomi all'infuori della sfera motoria. Questo lavoro di epurazione però se alle volte può essere giustificato alle volte può anche essere arbitrario poichè a nessuno ancora è dato di stabilire nettamente i confini di una malattia di cui non si conosce ancora l'alterazione anatomica. Alcuni di questi sintomi, inoltre, hanno un comportamento tale da lasciar credere con molto fondamento che essi pure entrino a far parte della sindrome di Erb. Se leggiamo infatti alcune storie vediamo come il fenomeno della rapida stanchezza, del pronto ritorno delle forze dopo il riposo anche breve, delle remissioni, ecc. non sia

sempre soltanto a carico della funzione del movimento, ma si manifesti anche in altre sfere. Nel caso dello studente del Grocco, per esempio, si parla di facile esaurimento intellettuale dopo breve occupazione. Il Koyewnikoff nel caso della ragazza di 18 anni fa risaltare anch'egli alcuni esaurimenti molto spiccati a carico della vista e del gusto che egli vorrebbe considerati come nuovi sintomi della miastenia sviluppatisi a carico dei sensi specifici.

Nel nostro infermo abbiamo notato più volte l'esaurimento dei riflessi, e così pure quello della vista. Più volte infatti abbiamo potuto provocare questo sintoma, specie nelle giornate più cattive, facendo fissare all'infermo, oggetti a distanze varie. Le immagini che prima erano nette, a poco a poco si facevano indistinte: però col riposo il potere visivo tornava normale. Tale solidarietà di comportamento in sintomi così diversi giustifica il sospetto che comune e identico possa essere il meccanismo che li produce. Senza escludere quindi alcune volte la possibilità di complicazioni morbose pure non è da credersi che esse sieno tanto frequenti come in apparenza potrebbe sembrare.

*Sintomi motori.* — Tutti i muscoli, tutte le funzioni motrici dell'organismo possono essere colpite in vario grado, con diversa frequenza e con mutabili associazioni fra di loro. Così sono presi tanto i muscoli volontari quanto quelli involontari (cuore, tonaca muscolare dello stomaco), tanto le grandi funzioni motrici (deambulazione, movimenti della testa, tronco, arti), quanto quelle più fine e delicate (favella, deglutizione, masticazione). Però in mezzo alla molteplicità dei muscoli colpiti e delle funzioni alterate la malattia tende ordinariamente a prendere un tipo ben determinato ed a localizzarsi particolarmente ai muscoli innervati dai nervi bulbari, donde il nome di *paralisi bulbare astenica.* I sintomi più comuni della malattia saranno quindi i disturbi a carico dei movimenti dei bulbi oculari e della palpebra superiore (ptosi, strabismo, diplopia), quelli a carico dei movimenti della lingua, dei muscoli della masticazione, della deglutizione, fonazione, ecc.

Abbiamo già visto in che cosa consistono i disturbi motori nella malattia di Erb. Essi sono caratterizzati dalla facilità con cui un muscolo o un gruppo di muscoli si stanca al lavoro e dalla rapidità con cui esso ricupera la propria forza ed attitudine a funzionare. Alle volte però alcuni muscoli si trovano già in uno stato di debolezza permanente che raggiunge la completa impotenza funzionale dopo breve fatica, cosicchè accanto a quelli che si esauriscono solo quando entrano in azione più o meno prolungata, ve ne sono degli altri che sono in stato di paresi permanente anche durante il riposo. Ciò accade di osservare in specie a carico degli elevatori della palpebra, e di alcuni muscoli innervati del facciale. Tutti questi disturbi motorii insorgono per lo più in modo acuto durante un dato lavoro muscolare e possono essere limitati o estesi a più territori di muscoli adibiti a determinate funzioni. Così alle volte l'infermo si sente mancare improvvisamente le gambe nel camminare, altre volte è preso da un accesso di soffocazione nel parlare, di impotenza a masticare nel mangiare, ecc., ma basta un breve riposo perchè i muscoli colpiti riacquistino la loro funzione.

Alcune volte vi è una certa solidarietà fra diversi territori muscolari nel provocare il reciproco esaurimento. GROCCO notò che nel suo malato la stanchezza di una parte si rifletteva sopra altre (stanco di camminare non riusciva a parlare, ecc).

Altre particolarità sono le oscillazioni dei sintomi. Talora queste si presentano lunghe e notevoli e spesso con miglioramenti tali da sembrare guarigioni e peggioramenti da far dubitare dell'esistenza del malato. Altre volte invece le oscillazioni si compiono in più breve tempo, per esempio da un giorno all'altro e in rapporto con pregresso affaticamento, con emozioni, variazioni atmosferiche, mestruazioni, ecc. Da ultimo nello stesso giorno si notano frequentissimamente alternative nell'intensità dei sintomi, e più propriamente un miglioramento al mattino e peggioramento la sera.

Ed ora, volendo dare un ordine ai diversi disturbi motori notati dai vari AA. nei loro malati, li distingueremo in sintomi bulbari superiori, bulbari inferiori e spinali.

*Sintomi bulbari superiori.* — Sono presi i muscoli innervati dall'oculomotorio: elevatore della palpebra (ptosi mono o bilaterale), muscoli estrinseci del bulbo oculare (strabismo, diplopia, esoftalmo, oftalmoplegia esterna, fenomeno del Graefe e del Stelwag, nel caso di Grocco), più raramente i muscoli intrinsici del bulbo oculare: costrittore dell'iride (Grocco) muscolo ciliare (Kojewnikoff).

*Sintomi bulbari inferiori.* — Sono colpiti i diversi muscoli innervati dal trigemino motore (disturbi della masticazione) dal faciale superiore (m. frontale, orbicolare) dal faciale inferiore (disturbi dei vari movimenti delle labbra, del palato molle, del tensor tympani con diminuzione dell'udito) dal glossofaringeo (disfagia), dallo spinale (muscoli della nuca, sternocleido) dal vago accessi di soffocazione, afonia; dispnea, tachicardia, cardiopalmo, atonia gastro-intestinale) dall'ipoglosso (movimenti della lingua limitati, disartria).

*Sintomi spinali* — Possono essere colpiti variamente tutti i muscoli del tronco e degli arti. Come particolarità notiamo il malato del Senator, che presentava una emiparesi. Da molti (GOLDFLAM, SÖLDER) è stato notato che nella estremità i muscoli posti vicino alla radice dell'arto sono più fortemente colpiti di quelli che stanno alla periferia. Ricordiamo da ultimo che nel nostro caso vi erano disturbi a carico dello sfintere del retto.

Tra i sintomi motori, differenti da quelli che sono propri della malattia, poniamo il fenomeno eccezionale del malato di Oppenheim che presentava contrazioni cloniche a carico dei muscoli delle labbra e dei masseteri.

*Sintomi extramotori.* — Oltre i suddetti sintomi motori vengono citate in parecchie storie varie manifestazioni estramotorie, quali atrofie, disturbi sensitivi, sensoriali, anomalie dei riflessi, disordini psichici. A questi si aggiungano alterazioni dell'eccitabilità elettrica.

Sul significato di tali disturbi abbiamo già parlato al principio di questo

capitolo. Non ci resta ora che di passarli rapidamente in rassegna a seconda che i diversi autori li descrissero.

*Atrofie.* — Sono relativamente pochi i casi che presentarono disturbi trofici. Talora sono semplici riduzioni di volume che si riscontrano a carico di alcuni muscoli: così nei casi di Strümpell, Murri, e nel nostro furono notati come meno appariscenti alcuni piccoli muscoli della mano; nei casi di Goldflam e di altri si parla di appiattimento della regione masseterina; altre volte le atrofie furono piu appariscenti e diffuse variamente ai muscoli del tronco e delle estremità (Brissaud, Lantzemberg, atrofia delle braccia; Bernhardt e Kojewnikoff, atrofia dei muscoli del collo; Kostetzkii, atrofia dei vari muscoli del corpo, ecc., ecc.). Nel caso del Laquer le atrofie furono profonde ed evidentissime, specie nel deltoide, bicipite, tricipite e pettorale; ma, a detta dell'A., tale caso iniziatosi con sintomi miastenici, terminò con una vera forma di atrofia muscolare progressiva.

Di particolare notiamo che le atrofie degli arti incoglievano specialmente i muscoli più vicini al tronco.

Disturbi trofici furono notati anche a carico della lingua; così in un caso di Goldflam la lingua era assottigliata; nel malato di Kojewnikoff la lingua si mostrava atrofica, con solcature che non avevano sede fissa.

Come regola generale però si nota che nei casi in cui si ebbero questi disturbi trofici, ad eccezione del caso di Laquer, la atrofia era scarsa, limitata a piccoli distretti e accennava ad una semplice diminuzione delle masse muscolari.

Le alterazioni elettriche consistevano in una semplice e talvolta debole diminuzione quantitativa (atrofia semplice).

Solo eccezionalmente nelle masse muscolari atrofiche si riscontrarono contrazioni fibrillari scarse e reazioni degenerative (caso del Laquer e Kojewnikoff).

In questo capitolo noteremo anche fra i sintomi di disturbato trofismo la infiltrazione diffusa della pelle notata nel nostro infermo e il rapido e notevole dimagrimento riscontrato in alcuni malati, come nel nostro, sebbene quest'ultimo fenomeno possa stare in rapporto colla difficoltà dell'alimentazione.

Infine è importante il fatto che tutti questi disturbi trofici presentano talora anch'essi dei periodi di remissione e scomparse, di riapparizioni e aggravamenti mostrando così solidarietà di comportamento coll'esaurimento muscolare.

*Sensibilità generale.* — Anche i disordini a carico della sensibilità generale apparvero in modo limitatissimo e poco accentuato.

Ricordiamo la diminuzione di sensibilità del palato molle, del faringe e laringe nel caso di Goldflam, sintomo importante, perchè causa di accessi di soffocazione. Nel caso del Senator si notava anestesia nel campo del terzo ramo del trigemino.

In alcune storie si parla di dolori spontanei più o meno vivaci, ma sempre limitati in alcune zone: spalle, nuca, ecc., ecc.

Nel malato del Kalischer la pressione dei tronchi nervosi era dolente.

Più frequenti sono le varie parestesie di cui si lamentano gl'infermi. Esse

sono diffuse generalmente agli arti e presentano il carattere di sensazioni di calore, di bruciore, di formicolii. Anche questi disturbi si presentano oscillanti. Fatto importante a notarsi nel nostro infermo è che la sensibilità generale, anche replicatamente saggiata, non accennava ad esaurirsi.

*Sensi specifici.* — Notiamo diminuzioni del gusto e del visus dopo ripetute prove (fenomeno dell'esauribilità) in una storia del Kojewnikoff nella quale si parla anche d'un restringimento del campo visivo che compariva anche esso dopo la visione prolungata Così pure nel nostro infermo era facile lo stancarsi della vista. In alcune storie si parla di fosfeni. La diminuzione dell'udito nel caso di Eulemberg era forse in rapporto con la esauribilità del muscolo tensor tympani.

Ricorderemo qui altri disturbi notati nei diversi malati: cefalea, vertigini, ecc.

*Riflessi.* — Ordinariamente li troviamo normali, ma però facilmente mutabili. Non di raro anche in uno stesso malato in certi giorni sono vivaci, in altri indeboliti, per poi ritornare normali In qualche caso (Strümpell, Remak, Goldflam) dopo ripetute provocazioni si esaurivano.

Importante è la diminuzione o la scomparsa del riflesso faringeo che si ebbe in qualche malato (Goldflam).

*Psiche.* — I disturbi psichici sono estremamente rari. Solamente qualche malato si lamentò di un senso di confusione. Grocco scrive che il suo infermo provava un senso di stanchezza mentale dopo breve applicazione.

*Reazione elettrica.* — Abbiamo già detto come un sintomo patognomonico per alcuni della malattia di Erb è la reazione miastenica. Messa in evidenza nella nostra malattia da Jolly, tale reazione fu veramente scoperta dal Benedikt, (1868) il quale la verificò in malati con lesioni cerebrali e le dette il nome di reazione dell'esauribilità. Il Murri la considera come *un primo grado di reazione degenerativa dei muscoli.* Secondo tale autore nella reazione miastenica le cellule dei nuclei bulbari e spinali non avrebbero perso la loro influenza trofica sui muscoli (nel qual caso si avrebbe la reazione degenerativa), ma essa sarebbe soltanto modificata in guisa che il muscolo alterato nel suo metabolismo risponderebbe in modo anormale allo stimolo elettrico.

La reazione miastenica fu riscontrata in quasi tutti i casi. Mancò solamente nei malati di Saenger, Grocco, Brissaud e Lantzenberg e in qualche altro. Fajerstain dice che nel suo infermo la reazione miastenica non era costante; alle volte spariva per dar luogo alla reazi ne normale o quasi. In fondo anche questo sintomo, nel caso di Fajerztain, presentava le oscillazioni caratteristiche di tutti gli altri sintomi della malattia di Erb.

In pochi malati sono state notate anomalie dell'eccitabilità elettrica galvanica e faradica Ricordiamo che la reazione degenerativa parziale fu notata dal Kojewnikoff sulla lingua del suo malato, così una diminuzione più o meno marcata della eccitabilità elettrica in alcuni muscoli diminuiti di volume nei casi di Kojewnikoff, Goldflam, Kalischer.

Troviamo anche diminuita l'eccitabilità faradica in alcuni muscoli in un caso dell'Erb e in quello di Laquer.

*Sintomi speciali.* — Tra questi notiamo la presenza dello zucchero nelle orine in uno dei malati di Kojewnikoff, e le elevazioni di temperatura, che si ebbero a periodi più o meno lunghi e di varia intermittenza nel caso di Oppenheim.

## Durata.

La durata della malattia è variabilissima. Si ha un minimo di 14 giorni nel caso di Widal-Marinesco (rifiutato però da molti non presentando esso i caratteri clinici della malattia), ed un massimo di 4 anni (Bernhardt, Grocco), 6 anni (Kojewnikoff), 10 anni (Murri). Tutti gli altri ebbero un decorso oscillante fra i tre mesi e i due anni. Rimane ignota la durata di quelli che si dissero guariti o furono perduti di vista.

## Esito.

Sopra 50 casi pubblicati, compreso il nostro, abbiamo 23 morti e 6 guarigioni. Gli altri 21 comprendono i casi stazionari, quelli con miglioramento e quelli che furono perduti di vista. Dei 23 morti abbiamo soltanto 15 autopsie di cui 10 negative.

Le autopsie con reperto positivo sono le seguenti: i due casi del Murri e del Widal e Marinesco, i quali riscontrarono la cromatolisi nei nuclei delle cellule grigie spinali e bulbari, quello del Mayer, in cui i detti centri erano integri ma degenerate le fibre intramidollari delle radici nervose, il caso del Kalischer, pubblicato sotto altro titolo, colle lesioni nncleari proprie della polioencefalomielite ed infine si potrebbe aggiungere anche quello del Senator, in cui si riscontrava una ipoplasia di tutto il midollo e bulbo in un individuo affetto da mielomi multipli. Oltre queste alterazioni non di raro anche in altri casi furono trovate nel sistema nervoso anche delle ectasie vasali, delle iperemie, delle piccole emorragie puntiformi, che vengono generalmente interpretate come agoniche, formatesi cioè sotto l'asfissia in cui morirono la maggior parte di questi infermi. La morte infatti avvenne quasi sempre improvvisamente pér paralisi dei muscoli del respiro (casi di Remack, Oppenheim, Eisculohr, Pineles, Murri, Strümpell, Toby-Chon, Shaw, ecc.).

Le guarigioni sono dubbie e forse dovrebbero essere considerate come soste della malattia.

Tale il quadro di questa malattia come viene desunto dallo spoglio di tutte storie raccolte. La pubblicazione del nostro caso crediamo che possa avere una certa importanza per alcune particolarità che esso presenta, quali sono: il comparire dell'edema di cui abbiamo già parlato, la prevalenza dei sintomi a carico di una

metà del corpo già osservata però in un altro caso dal Senator, l'esauribilità a carico della vista e dei riflessi, ed alcune lievi parestesie. Per questi sintomi quindi dovremmo mettere il nostro caso fra quelli considerati atipici o impuri.

Esaurita così la parte descrittiva della sindrome di Erb, entriamo nel campo assai più complicato, quello che riguarda cioè la sede e la natura del processo morboso.

*Sede del processo morboso e sua natura.* — Jolly basandosi sul fenomeno dell'esauribilità muscolare al lavoro, e più propriamente sull'osservazione che i muscoli esauriti collo stimolo volitivo non sono più eccitabili colla corrente elettrica e viceversa, pur non rifiutando talora localizzazioni centrali, crede per lo più che debba trattarsi di speciale alterazione dei muscoli affetti.

Il Senator ventila l'opinione che possa trattarsi di una malattia di origine cerebrale.

Tali ipotesi sono state combattute senza altro dal Kalischer e da molti altri.

Ma è sopra a tutti il Murri che nel suo bel lavoro con ragionamenti e argomentazioni sempre più stringenti abbatte qualunque altra teoria che non assegni alla malattia una localizzazione nei centri bulbo-spinali. Quest'autore rigetta anzitutto la teoria miopatica, perchè all'enunciato di Jolly, che un muscolo esaurito dallo stimolo volontario è ineccitabile alla corrente faradica, sostituisce l'altro che un muscolo diventato quasi ineccitabile colla corrente indotta è tuttora molto eccitabile colla volontà.

Avendo poi osservato che nella sua inferma il difetto della funzione non era nella parte psichica o volontaria dell'atto, rifiuta una localizzazione corticale. Del resto noi pensiamo che in tal caso dovremmo notare la coincidenza di altri sintomi cerebrali, quali disturbi psichici, sensoriali, l'afasia, ecc., che accompagnano tali lesioni.

Oltre di che aggiungeremo (con il Murri ed il Grocco) che osservando come l'offesa dei muscoli non viene senza regola ma si manifesta per gruppi determinati dal loro rapporto funzionale e che chiaramente rivelano l'attinenza loro con i centri bulbo-spinali, siamo autorizzati a ritenere con grande presunzione che le ricercate lesioni debbono localizzarsi nella colonna motrice protubero-bulbo-spinale.

Ma di quale lesione si troveranno colpiti i centri suddetti? Nelle varie storie si parla con una frequenza quasi unanime di reperti negativi. Scarsi sono quelli positivi. Il Kalischer, nel suo primo caso del '94 trovò alterazioni nei nuclei motori del midollo spinale ed allungato, reperto che servì di base alla sua teoria che tende assimilare la malattia di Erb alla polioencefalomielite.

Questo caso però presentava delle complicazioni, poichè accanto ai sintomi della malattia di Erb altri ve ne erano che non le appartengono, quali la precoce abolizione dei riflessi, la dolorabilità lungo alcuni tronchi nervosi, la diminuita eccitabilità elettrica dei muscoli, ecc.

In un caso del Mayer invece i nuclei erano intatti ma erano degenerate

le fibre intramidollari delle radici anteriori spinali e dell'ipoglosso. Secondo il Kojewnikoff tali alterazioni nelle fibre nervose dovevano dipendere da disturbi trofici delle cellule che non erano rilevabili. Se la malattia avesse continuato, si sarebbero certo trovate anche queste lesioni cellulari.

Importante è il reperto nel caso del Widal e Marinesco.

Essi servendosi del metodo del Nissl, all'esame microscopico riscontrarono cromatolisi dei nuclei dell'oculomotorio comune, dell'oculomotore esterno, del facciale, dell'ipoglosso, dello spinale e della sostanza grigia anteriore Basandosi sopra questo reperto il Widal e Marinesco, pure riconoscendo che esso vuol essere riconfermato da altri, tendono a differenziare la malattia di Erb dalla polioencefalomielite, la quale ha stessa sede ma lesioni di diversa natura. Questa conclusione sollevò però subito delle obbiezioni. Così il Toby-Cohn fa giustamente riflettere se la febbre che ebbe negli ultimi giorni il loro infermo non abbia potuto provocare tale alterazione cellulare che potrebbe anche essere un prodotto artificiale o forse trovarsi normalmente (durante il riposo o durante il lavoro). Consiglia quindi il Toby-Cohn la massima cautela nel valutare la cromatolisi. Inoltre avendo esaminato col metodo del Nissl parti del midollo di un'inferma morta per Malattia di Erb, non riuscì a riscontrare tracce di cromatolisi cellulare, ma invece soltanto iperemie ed emorragie del mesencefalo, alterazioni ch'egli considera come agoniche sotto la asfissia nella quale morì la sua malata, forse favorite da un'alterazione vasale (tossica?) non dimostrabile, su cui egli fonda l'essenza della malattia.

Anche l'Oppenheim nel suo *Lehrbuch der Nervenkrankheiten* ($2^a$ edizione), dove brevemente fa cenno alla Paralisi astenica di Erb, è dell'opinione non potersi considerare il reperto avuto col metodo del Nissl come substrato di questa malattia.

Il Murri trovò anch'egli nel suo caso cromatolisi nucleare del XII°; però avverte di avere dissotterrato il cadavere dopo 6 giorni.

Il Senator nel suo caso di *Paralisi astenica, albumosuria e mielomi multipli*, alla autopsia riscontrò una sarcomatosi multipla delle costole con nefrite parenchimatosa cronica e degenerazione amiloide.

A carico del sistema nervoso soltanto un assottigliamento del midollo spinale che secondo il Senator non sarebbe dipendente dalla sarcomatosi ma da un difetto di sviluppo (ipoplasia). Ritiene inoltre il Senator che l'anemia grave in cui trovavasi l'infermo abbia per tale condizione anormale del sistema nervoso provocato la paralisi astenica.

Venendo ora ai reperti negativi constatati dai varii autori, la mancanza di lesioni palpabili ha permesso ad essi di formulare delle ipotesi. Così Kojewnikoff ammette che possa trattarsi di alterazioni puramente molecolari delle cellule nervose. Tali alterazioni non debbono essere profonde come la degenerazione e l'atrofia delle cellule, però esse debbono essere stabili; infatti, non ostante le remissioni anche lunghe, i sintomi di tale malattia si ripetono sempre nella stessa sfera. Nè è improbabile che, in alcuni casi gravi, le alterazioni possano raggiungere tale grado da diventare riconoscibili. Così, secondo l'A., le alterazioni cominciate con l'essere puramente molecolari possono diventare anche

anatomiche. Cita a questo proposito il caso del Mayer in cui le radici nervose erano degenerate e le cellule intatte. La lesione delle fibre dipendeva forse da disturbi trofici delle cellule che, se la malattia si fosse prolungata, si sarebbero mostrate alterate. Inoltre per spiegare le differenze che si riscontrano nel decorso e nei sintomi dei vari casi pubblicati crede che anche le alterazioni cellulari non debbano essere sempre le stesse, oppure, dato si tratti di un'unica alterazione, che questa possa variare nella sua intensità e diffusione. È del parere, infine, che, quando esistono altri sintomi, come quelli della sensibilità, secrezioni, ecc., la malattia non sia limitata ai centri motori, ma colpisca anche altri elementi nervosi.

Il Pineles è d'opinione che esista una lesione invisibile anche dove il reperto microscopico è negativo.

Il Kalischer non crede che si debbano mettere in rapporto colla malattia di Erb i reperti positivi che si sono avuti in pochi casi e che egli interpreta in altro modo. Secondo questo autore il fondamento della malattia di Erb sta in alterazioni biochimiche della cellula dei centri nervosi le quali però all'occasione, o per la durata lunga della malattia o per l'intensità del processo o per altra causa, possono condurre a processi emorraggici, ad alterazioni degenerative dei nuclei e delle radici nervose, a dilatazioni vasali, ecc., in breve a processi che sono da considerarsi come secondari ed accidentali.

Tal modo di vedere è pienamente condiviso dal Laquer il quale descrisse un caso di questa malattia in cui eranvi anche sintomi distrofici (atrofie cioè a carico del deltoide, bicipite, interossei, quadricipite, ecc.).

L'autore da questa sua osservazione crede concludere che se il decorso della malattia non viene interrotto dalla morte, all'esaurimento muscolare possa tener dietro l'atrofia e la paralisi. Riconosce inoltre l'insufficienza del metodo del Nissl per quanto uno dei più minuziosi, a rilevare alterazioni nelle cellule nervose che forse coi progressi della tecnica microscopica verranno un giorno in luce.

Il Jolly tende ad escludere una lesione a carico dei nuclei la quale come vogliono il Pineles ed il Kalischer non sia ancora dimostrabile. Le obbiezioni che egli fa, sono le seguenti: Come è possibile una lesione così sottile da non essere percepita in quei casi che decorsero per anni e con tanta intensità di sintomi? È ammissibile una lesione tanto protratta dei nuclei senza reazione degenerativa? Perchè in certe forme di paralisi nucleari, come l'atrofia muscolare spinale, oftalmoplegia nucleare, ecc., la stanchezza muscolare anzichè essere più marcata, la è meno? A queste obbiezioni risponde molto sottilmente il Murri notando come il decorso sia più breve appunto nei casi più gravi, nei quali anche la lesione è più evidente e che l'intensità dei sintomi deve essere giudicata dalla sede del processo (respiro, deglutizione) e non dalla sua intensità. Così pure spiega la mancanza della reazione degenerativa coll'integrità istologica della cellula la cui influenza trofica non è abolita ma soltanto modificata. Infine dimostrando che la reazione del Jolly (miastenica) non è che un primo passo alla reazione degenerativa viene a dar ragione del perchè la stanchezza muscolare sia maggiore là dove minore è l'offesa del nucleo.

Anche il Murri quindi condivide il concetto di un'alterazione puramente chimica e nutritiva della cellula. Ed inoltre ammette pure che cause comuni o ignote agendo in cellule in questa guisa alterate o presentanti una condizione *minoris resistentiae*, date alcune circostanze speciali possono dar luogo a quelle lesioni visibili microscopicamente e macroscopicamente che furono riscontrate talora, ma che non sarebbero inerenti al processo primitivo. Tali i vari concetti sino ad ora emessi dai quali risulta la tendenza quasi generale a presuppore a base della sindrome di Erb una alterazione nella funzione delle cellule tanto superficiale che non può esser messa in evidenza coi metodi che ora possediamo della tecnica istologica.

## Patogenesi.

La mancanza di un agente etiologico ben determinato producente lesioni anatomiche chiaramente constatabili fa sì che lo studio della patogenesi della miastenia si basi sopra delle ipotesi. In genere si tende ad ammettere che essa sia di natura tossica. Però se per un certo numero di casi abbiamo l'antecedente di alcune malattie infettive o stati discrasici cui collegare l'insorgere dei sintomi, per molti altri questi dati ci mancano assolutamente. Anche la sifilide e l'alcoolismo che rappresentano tanta parte nella etiologia delle malattie nervose, non si riscontrano che per eccezione nelle varie storie da noi raccolte. Così solo due volte si parla di ulcera ma non seguìta da manifestazioni secondarie e una volta, nel nostro caso, è accertato l'abuso dell'alcool. Nè solo manca spesso la prova dell'infezioni ma quasi sempre anche il coefficiente dato dal terreno favorevole allo sviluppo di una malattia a carico del sistema nervoso (eredità, predisposizione). Singolare inoltre la circostanza che pure volendo imputare la nostra malattia ad un processo discrosico oinfettivo là dove questo abbia esistito, esso non appare sempre della stessa qualità ma spesso svariato. Ricordiamo per esempio l'influenza, la gotta, il tifo, la tubercolosi, il diabete od alcuni stati morbosi come l'anemia, ecc Ciò non ostante persistente è l'opinione di derivare la sindrome di Erb da una intossicazione anche quando questa non sia palese. Per arrivare a tali conclusioni sono state portate varie argomentazioni che meritano di essere prese in considerazione.

La lesione esclusiva dell'apparato motorio induce a credere il Goldflam che si possa sospettare un agente tossico per il fatto che alcuni veleni attaccano. a preferenza il sistema motorio.

È noto infatti che l'oftalmoplegia nucleare esterna succede assai spesso a malattie infettive (difterite, influenza, sifilide) oppure ad intossicazioni (alcool, piombo, ecc.). Azione elettiva sui centri motori hanno anche le tossine del tifo (paralisi post-tifose). A questo proposito il Goldflam cita tre casi descritti dall'Eisenlohr (*Deutsche Medicinische Wochenschrift*, 1893 pag. 122) di sindromi bulbari in seguito a tifo che avevano lo stesso comportamento della paralisi bulbare descritta da Erb, ossia con le esacerbazioni, le remissioni, ecc., senza disturbi

della sensibilità nè dei riflessi. In due si ebbe la guarigione; nel terzo la morte con reperto negativo. Però da infissioni nel midollo si ottennero colture batteriche che dimostrarono una infezione mista di tifo. Lo stesso dicasi del caso del Curschmann il quale rintracciò i bacilli del tifo nel midollo spinale di un' individuo che in vita aveva dimostrato sintomi spinali. Per analogia si potrebbe supporre che anche nella malattia di Erb si tratti di un'azione tossica sui centri nervosi benchè come in questi casi citati dal Goldflam non sia sempre immediata la relazione fra causa ed effetto.

Identiche considerazioni fa il Pineles il quale ricorda che vi sono certe sostanze venefiche che manifestano la loro azione soltanto sopra alcune parti predilette. Così per esempio sono note le paralisi del peroniero o del radiale da piombo, arsenico o alcool; i disturbi nella deglutizione e accomodazione in seguito a difterite. Per analogia il Pineles crede che due suoi casi insorti dopo una febbre tifoidea siano egualmente da attribuirsi ai veleni di questa malattia infettiva.

Così anche il Murri osserva che « quando l'alterazione si vede circoscritta a un certo ordine di fibre o a certi gruppi di cellule funzionalmente uguali, come appunto avviene nella forma in discorso, forte è la presunzione che la causa dell'offesa sia un agente chimico e che la ragione di quest'offesa, che sceglie una funzione, stia nella particolare composizione chimica delle rispettive cellule, la quale rende esse soggette di preferenza o esclusivamente all'azione nociva di quell'agente ».

Pure il Laquer tenendo conto di osservazioni fisiologiche e di stati morbosi simili alla miastenia crede che la malattia sia di origine tossica. Se le cause tossiche siano endogene (malattia del ricambio) o esogene, egli dice, sarà deciso da future osservazioni. Cita a questo proposito l'apparire endemico nel Giappone del *Kubisagari*, una malattia somigliante alla miastenia.

Anche il Kalischer crede che la lesione cellulare che deve esistere nella malattia di Erb sia dovuta ad un agente tossico qualunque prodotto da una malattia infettiva o dall'organismo stesso.

Widal e Marinesco nella discussione del loro caso di Erb si domandano quale rapporto possa esistere tra la tubercolosi, da cui era affetto il loro malato o altre malattie infettive, da cui erano colpiti i malati degli altri autori, e la sindrome suddetta, e rispondono che nulla si può dire di certo su ciò perchè troppo scarsi sono, secondo essi, i casi osservati in cui a malattia infettiva sia seguita la malattia di Erb; però fanno osservare che le alterazioni cromatiche che trovarono nel loro caso e che essi elevano ad alterazione patognomonica della nostra malattia sono frequenti nelle intossicazioni.

Eulenburg opina che la malattia sia dovuta a un'anomalia del ricambio, e che la debolezza muscolare, sintomo cardinale, dipenda da un'accumolo di prodotti di quello, che agirebbe sui muscoli specialmente in modo da stancarli.

Come si vede, prevale dunque la teoria di una intossicazione. Il fatto poi che nelle diverse storie come vedemmo varie sono le malattie infettive, con le quali coincide la sindrome di Erb, fa supporre giustamente che non vi debbano essere strettissime attinenze etiologiche fra essa e la qualità dell'infezione.

Per i casi poi, in cui l'inizio dei fenomeni non appare legato ad alcun processo infettivo, il Murri lancia l'ipotesi che ivi possa trattarsi dello sviluppo di agenti tossici originatisi nell'organismo stesso e in condizioni speciali di alterato ricambio materiale (gotta, diabete, eccesso di fatiche muscolari e intellettuali, privazione di vitto, anemia, cachessia, ecc.), senza però rigettare la possibilità che anche qui l'infezione sia avvenuta molto tempo prima o in modo così lieve da esserne sfuggita l'attinenza sua con i consecutivi fatti morbosi.

Più oscuro poi è il modo di agire di queste sostanze sui centri nervosi e in ciò gli AA. non si spiegano che confusamente.

Pineles, commentando un suo caso, nel quale l'ammalato aveva presentato una forma di angina, crede che quest'ultima abbia lasciato nei nuclei bulbari una diminuzione del loro potere di resistenza.

Secondo il Murri per effetto delle sostanze tossiche sarebbero alterate le cellule nervose che presiedono al metabolismo dei muscoli anche quando questi sono in riposo. Se quindi durante il riposo i muscoli ricevono dal sistema nervoso azioni diverse dal normale il loro metabolismo « può essere modificato in modo che il muscolo non sia preparato, come normalmente, alle contrazioni fisiologiche, ma ci sia preparato solo in modo così insufficiente che dopo poche contrazioni si trova già in quello stato di stanchezza che nelle condizioni fisiologiche non viene se non dopo un esercizio molto più prolungato. »

Questa sarebbe la spiegazione del fenomeno dell'esaurimento. Nè più difficile sarebbe quella delle remissioni e delle ricadute talvolta letali. Ammessa una lesione primitiva del nucleo, che non intacchi la sua integrità anatomica ma che benchè lieve sia però duratura, si comprende come esso possa continuare nella sua funzionalità, ma come anche questa possa essere gravemente compromessa sotto una causa qualunque anche ordinaria che ribadisca o renda più grave l'offesa primitiva (Murri).

Anche il Kalischer divide questo concetto così ingegnoso del Murri coll'ammettere con lui un'alterazione dei centri trofomotori bulbo-spinali. Còmpito di questi centri è non solo quello di provocare quelle alterazioni chimiche che conducono alla contrazione dei muscoli, ma anche di regolare il loro ricambio quando essi non sono contratti in modo da mantenere costante il rapporto fra il consumo del materiale ed il suo rinnovamento, favorirne oppure inibirne il consumo se troppo rapido e prevenire un troppo forte accumulo di prodotti del ricambio formatisi durante l'attività del muscolo che ne diminuirebbero la sua contrattilità. Se questi centri sono alterati sarà alterato anche il ricambio dei muscoli e quindi la loro funzione.

Come riprova di ciò il Kalischer riporta l'opinione del Murri sulla reazione miastenica che anch'egli crede un primo segno dei disturbi dei centri trofici. Essi non hanno perduto del tutto, come nella reazione degenerativa, il loro influsso trofico sui muscoli; questo è semplicemente modificato e conduce a una alterazione del chimismo muscolare nel senso che il muscolo si esaurisce prontamente dietro un dato stimolo.

Anche il Kojewnikoff spiega la facilità delle recidive ammettendo che le

lesioni che determinano la malattia, se non profonde, siano almeno indelebili. E il GOLDFLAM aveva già scritto: per comprendere le remissioni dell a malattia bisogna sospettare che i sintomi di essa possano ascriversi a tossine che agiscono paralizzando senza ledere i centri.

Ricorderemo in ultimo le opinioni in proposito dell'EISENLOHR e del SENATOR.

EISENLOHR (L. C) riferendosi ai suoi tre casi da noi menzionati di sindrome bulbare post-tifosa, di cui uno con esito letale e con reperto positivo soltanto batteriologicamente ammette che la penetrazione dei microrganismi nel sistema nervoso centrale possa aver parte nella produzione dei fenomeni paralitici.

Il SENATOR nel suo noto caso di paralisi con albumosuria e mielomi multipli delle costole incrimina la grave anemia prodotta dalle lesioni suddette, come causa della sindrome bulbare. A questo proposito cita diversi casi di mielomi multipli primitivi delle ossa con o senza albumosuria accompagnati da disturbi nervosi come paralisi passeggiere a carico dei muscoli esterni dell'occhio, dell'elevatore della palpebra, del facciale, del trigemino, dei muscoli della deglutizione, ecc. (KAHLER, STOCKUS, WIELAND, HAMMER).

Tali disturbi nervosi senza corrispondente reperto anatomico sono da attribuirsi alla grave anemia. È noto infatti che in seguito a protratte anemie si stabiliscono facilmente dei disturbi nervosi specie a carico della sensibilità. Il LICTHEIM e MINNICH hanno anche dimostrato delle alterazioni anatomiche del sistema nervoso pure dipendenti dalla anemia. È da ritenersi, conclude il SENATOR, che in seguito alla anemia ed ai disturbi nutritivi che ne derivano possono stabilirsi nelle cellule nervose alterazioni di finissima natura di cui col metodo del Nissl siamo forse sulle traccie, alterazioni capaci di regredire, ma che sotto cattive condizioni di nutrizione possono farsi permanenti.

In sostanza sembra che sebbene nulla possa stabilirsi di sicuro, pure potrebbe avere grande valore di probabilità l'ipotesi di un'origine tossica della malattia. Questo veleno può essere prodotto nell'organismo per alterazioni biochimiche dal ricambio oppure arrivarvi dall'esterno per opera di germi patogeni. Esso poi agirebbe per elezione, analogamente ad altre sostanze tossiche, sulle cellule nervose dei centri motori bulbo-spinali, producendo tale un'alterazione del loro ricambio materiale da turbarne il retto funzionamento. L'integrità istologica della cellula sarebbe conservata. E volendo penetrare più addentro nella intimità del processo patogenetico si potrebbe pensare che le alterazioni prodotte sulle cellule condurrebbero ad una tale vulnerabilità loro che anche le cause più comuni e innocue per una cellula sana ne altererebbero il meccanismo funzionale quando malata.

Così forse le stesse sostanze regressive del lavoro nel tessuto muscolare che per produrre la stanchezza e l'esaurimento devono essere in dose notevole in un organismo sano, sarebbero a ciò sufficienti anche in dose minima in una cellula malata, e quindi in un grave stato di vulnerabilità. E con ciò non si arriverebbe a spiegare il fenomeno della esauribilità che è il sintomo patognomonico o per lo meno il più importante della malattia?

Tale meccanismo così complicato a spiegare un fenomeno in apparenza ab-

bastanza semplice non dovrebbe essere solo limitato alla sfera motoria ma ripetersi anche sopra altri centri che dobbiamo supporre egualmente lesi, se si ammette che anche alcuni sintomi extra-motori, sovente osservati, facciano parte della nostra malattia. Il loro comportamento infatti analogo a quelli del sistema muscolare (esaurimento della psiche, di alcuni sensi specifici, ecc.), ha dato fondamento al sospetto che comune e identico sia il processo che li provoca. Resterebbe però a darci ragione della loro incostanza e della loro minore diffusione in confronto alla partecipazione quasi totale dei nuclei motori che sono anche i maggiormente compromessi La spiegazione ci pare non tanto difficile quanto a bella prima potrebbe parere, qualora premessa ed accettata la dottrina dell'intossicazione, si tenga calcolo della diversa natura del veleno e di altre circostanze che ne regolano le distribuzione. Le quali da una parte, oltre che dalla qualità di questo veleno possono essere date dal grado della sua diffusibilità, dalla sua carica, dalle sue proprietà elettive; dall'altra dalla diversa ricettività degli elementi cellulari dipendente dalla loro composizione chimica, come pure da alcune resistenze naturali, quali forse potrebbero anche essere le differenti modalità di circolo nei vari territori del sistema nervoso. Così ci spiegheremmo perchè l'intossicazione alle volte sia soltanto bulbare, altre volte anche spinale e infine perchè non di rado varchi questi confini per portarsi anche sopra altri centri che non siano quelli del movimento.

Ma un'altra questione a discutere ci si affaccia. Qual posto nella patologia del sistema nervoso deve occupare la sindrome di Erb?

Ossia è essa un'entità morbosa autonoma oppure entra a far parte di altri processi?

Sino dalle prime pubblicazioni che si fecero sopra questa malattia si cominciò a notare che non tutti i casi presentavano lo stesso complesso di sintomi, ma che alcuni offrivano dei caratteri che non erano più quelli della semplice miastenia pseudo-paralitica. Di qui, onde non creare confusioni, la necessità per alcuni autori di formarne due grandi categorie, una che comprendesse tutti i casi tipici, l'altra invece tutti quelli che o per sintomi speciali o per il reperto non potevano essere assimilati ai primi. Per regola appartenevano alla categoria dei casi tipici quelli in cui si notava: inizio della malattia in età ancor giovane ed in modo acuto o subacuto, decorso remittente, oscillazioni nell'intensità dei sintomi, marcato il fenomeno dell'abnorme esauribilità muscolare, reazione miastenica, comparsa precoce dei sintomi bulbari superiori ed inferiori, partecipazione delle estremità, morte per paralisi dei muscoli del respiro o della deglutizione, reperto negativo. Erano considerati come atipici quei casi in cui mancavano alcuni di questi sintomi od altri se ne presentavano, come disturbi a carico della sensibilità generale e specifica, della psiche, della vescica e del retto, atrofie, reazione degenerativa, ecc. Lo Strümpell per il primo ed altri in seguito si occuparono di questo lavoro di epurazione. Senonchè indagini più accurate condussero all'importante scoperta che alcuni di quei fenomeni che erano ritenuti come specifici della paralisi miastenica, quali il facile esaurimento muscolare, il decorso remittente con oscillazioni varie nella intensità della paralisi anche nello spazio

di poche ore, la reazione miastenica ed il reperto negativo erano già stati osservati in altri processi morbosi, prima descritti, e che quindi cessavano di essere patognomonici per questa malattia. Così si vide che certe forme di oftalmoplegia interpretate clinicamente come funzionali, avevano pur esse presentato il fenomeno dell'abnorme esauribilità, con un decorso egualmente accessionale e con lunghe pause e che quando l'esito era stato letale il reperto era negativo. Come pure in alcuni esempi di paralisi recidivante dell'oculomatore si erano avute delle paralisi multiple e recidive di altri nervi cranici con un decorso totalmente remittente. Ma dove più completa venne dimostrata l'analogia dei sintomi della miastenia è in quel complesso morboso noto sotto il nome di polioencefalomielite. Chi per il primo mise in evidenza il nesso esistente fra queste due malattie fu il Kalischer il quale in un suo lavoro critico di molto interesse viene a sostenere la tesi che la sindrome di Erb non deve essere tenuta in conto di una nuova entità morbosa autonoma, ma deve essere inscritta nel capitolo della polioencefalomielite di cui fa parte per i numerosi punti di contatto che con essa ha. Quali argomenti adduce il Kalischer in appoggio di questa sua teoria?

In detto suo lavoro egli riferisce un caso occorsogli di « *oftalmoplegia con paralisi delle estremità e reperto positivo* », nel quale si era osservato: ptosi, oftalmoplegia bilaterale esterna, paresi flaccida dei quattro arti, perdita dei riflessi tendinei, dolorabilità lungo alcuni tronchi nervosi, morte improvvisa per paralisi del respiro Il decorso non era stato continuo, ma con remissioni ed esacerbazioni anche nello spazio di una giornata e con sintomi di esaurimento muscolare dopo il lavoro e ricupero delle forze dopo il riposo. Tutti questi sintomi, a detta dell'autore, non erano solo a carico dei muscoli degli occhi, ma anche delle estremità. All'autopsia si trovò degenerazione delle cellule motrici del midollo spinale ed allungato. Indagando nella letteratura il Kalischer trovò che la stessa sindrome era già stata notata altre volte in identiche malattie. Riporta infatti due casi di oftalmoplegia, dieci di polioencefalomielite e quattro di polioencefalite, che avevano presentato lo stesso andamento interrotto da miglioramenti e peggioramenti, e con marcato il fenomeno dell'esauribilità muscolare. Nessun cenno è fatto nè a disturbi della sensibilità, nè del trofismo. Parte di questi casi decorsero senza miglioramento e l'esito ne è ignoto, altri terminarono colla guarigione ed in uno in cui si ebbe la morte il reperto fu negativo. Risulterebbe quindi da questo confronto che anche la polioencefalite può decorrere coi sintomi proprii della malattia di Erb e che com'essa può avere reperto negativo.

Ma v'ha di più. Il Kalischer volendo togliere al fenomeno dell'esaurimento ogni importanza patognomonica per la miastenia ed addurre un argomento di più in appoggio della sua teoria sull'affinità fra la polioencefalomielite e la paralisi bulbare senza reperto, sostiene che tale fenomeno come non è costante nella polioencefalomielite, così non lo è nella paralisi bulbare. Cita a questo proposito 17 casi di polioncefalomielite che non presentavano il sintoma dell'esaurimento, di cui due con reperto negativo e due casi di paralisi bulbare astenica, uno del Wilks l'altro del Senator, in cui mancava egualmente l'abnorme esauribilità. Questo lavoro del Kalischer non sfugge però in alcuni punti alla critica.

Così la sindrome dell'Erb nel caso del Kalischer con lesioni nucleari potrebbe anche non dipendere da questo reperto proprio della polioencefalomielite ma invece dalle alterazioni nucleari non ancora rilevabili della paralisi miastenica. Si tratterebbe cioè di una associazione di queste due malattie. Nulla infatti si oppone a che due processi morbosi diversi fra di loro per sintomi e per alterazioni anatomo-patologiche ma aventi una stessa sede si trovino, quando compatibili, in essa occasionalmente riuniti, conservando ciascuno la propria indipendenza dall'altro. Ora nel caso del Kalischer questa associazione parrebbe dimostrata dal fatto che accanto ai sintomi della paralisi miastenica altri ve ne erano che non le appartengono, quali l'abolizione dei riflessi, la dolorabilità lungo alcuni tronchi nervosi, e la diminuita eccitabilità elettrica per alcuni muscoli. E così pure la citazione fatta dal Kalischer dei due casi di paralisi miastenica del Wilks e del Senator, allo scopo di dimostrare che il sintoma dell'esaurimento non è costante in questa malattia, non ci pare possa confermare tale asserzione.

Infatti il caso del Wilks fu pubblicato quando il sintoma della stanchezza muscolare non era ancora stato rilevato, ossia nel 1870, sette anni avanti che uscisse il primo lavoro dell'Erb sulla paralisi bulbare astenica. In quanto al caso del Senator esso era già stato ripudiato come non pertinente alla malattia d'Erb per la complicanza di una emiplegia, nonostante il reperto negativo.

Per ultimo se questa malattia come vuole il Kalischer, deve essere collegata alla polioencefalomielite, come interpretare il reperto nel caso così tipico di paralisi bulbare del Mayer, in cui i nuclei erano integri e degenerate le radici dei nervi?

Ma ad onta di ciò non risulta meno evidente nel lavoro del Kalischer l'analogia che passa fra le due malattie. Essa è a sufficienza provata dalle varie citazioni che questo autore fa di tutti quegli altri casi già da noi ricordati dipolioencefaliti e di polioencefalomieliti nei quali vediamo ripetuti tutti quei singoli sintomi che prima si credevano specifici per la sindrome d'Erb. Tali sono il fenomeno dell'abnorme esauribilità, il decorso a tappe, i rapidi miglioramenti e peggioramenti, le recidive, ecc., cui si deve anche aggiungere la mancanza di disturbi della sensibilità, dei sensi specifici, l'assenza di atrofie, di tremori fibrillari, della reazione degenerativa, l'esito letale per paralisi del respiro, il reperto negativo e alle volte la guarigione. D'altra parte un esame attento di tutte le storie pubblicate di malattia d'Erb rivela che essa pure tende molto spesso ad allontanarsi dal suo quadro tipico per accostarsi a quello della Polioencefalomielite. Vi sono infatti dei casi con decorso continuo (Bernhardt) altri senza reazione miastenica (Grocco, Saenger, Brissaud e Lantzenberg) o con contrazioni fibrillari (Brissaud e Lantzenberg, Remak, Oppenheim, Grocco, Senator) con atrofie (Brissaud e Lantzenberg, Goldflam, Kojewnikoff, Kostetzkii) ed infine con reazione degenerativa (Laquer, Kojewnikoff).

Innanzi a questi fatti ed in assenza di criterii differenziali noi ci troviamo per ora nella necessità di fondere assieme la malattia d'Erb colla polioencefalomielite, colla quale dimostra di avere tanti punti di contatto. In avvenire ulteriori osservazioni e metodi più perfezionati d'indagine decideranno se realmente

si tratti di gradazioni di un unico processo o se invece si debba considerare la malattia di Erb come un'entità morbosa autonoma. Una conoscenza più profonda della polioencefalomielite sia sotto il riguardo clinico che anatomo-patologico, che ne determini meglio i confini, concorrerà pure a dilucidare l'importante questione. Se quindi noi arriviamo a stabilire con una certa probabilità la sede della malattia d'Erb (nuclei motori bulbo-spinali) e la sua natura (tossica) non ne conosciamo ancora le lesioni anatomiche e tanto meno il posto che deve occupare nella patologia del sistema nervoso.

## LETTERATURA.

WILKS. *On cerebritis, hysteria and bulbar paralysis.* Guy's Hospital reports. Vol. XXII, 1870.

ERB. *Ueber einen neuen wahrscheinlich bulbären Symptomencomplex.* Archiv. für Psych. Bd IX, 1879.

OPPENHEIM. *Ueber einen Fall von chronischen progressiven Bulbarparalyse ohne anathomischen Befund.* Virchow's Archiv. Bd CVIII, 1887.

EISENLOHR. *Ein Fall von Ophtalmoplegia externa progressiva und finaler Bulbarparalyse mit negativen Sectionsbefund.* Neurologisches Centralblatt, 1887.

BERNHARDT. *Zur Lehre von den nuclearen Augenmuskellähmungen und ihren Complicationen.* Berliner Klinische Wochenschrift, 1890, pag. 981.

SHAW. *Brain.* XLIX, p. 96, 1890.

HOPPE. *Ein Beitrag zur Kenntniss der Bulbär-Paralyse.* Neurologisches Centralblatt, 1892.

SENATOR. Neurologisches Centralblatt, 1892, n. 6.

GOLDFLAM. *Ueber einen scheinbar heilbaren bulbärparalytischen Symptomencomplex mit Betheilung der Extremitäten.* Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, 1893, pag. 313.

REMAK. Arch. für Psych. und Nervenkr. XXIII, Heft. 3, 1893.

KALISCHER. *Ein Fall von subacuter nuclearen Ophtalmoplegie und Extremitätenlähmung mit Obductionsbefund (Poliomesencephalomyelitis subacuta).* Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde Bd VI, 1894.

MAYER. Wiener Klinische Wochenschrift, 1894.

STRÜMPELL. *Ueber die asthenische Bulbärparalyse.* Idem, Bd VIII, 1895.

JOLLY. *Ueber « Myastenia gravis » pseudoparalitica.* Berliner Klinische Wochenschrift, 1895, n. 1.

MURRI. *Sopra un caso di malattia d'Erb.* Policlinico, 1895, n. 18.

PINELES. *Zur Kenntniss des « bulbären Symptomencomplexes » (Typus Erb-Goldflam).* Jahrbücher für Psychiatrie, 1895, pag. 217.

KALISCHER. *Zur Casuistik der asthenischen (Bulbär) Paralyse oder Myasthenia pseudoparalytica.* Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, 1896, Bd IX.

KOJEWNIKOFF. *Zwei Fälle von asthenischer Bulbärparalyse.* Idem, Bd IX, 1896.

GROCCO. *La malattia d'Erb.* Bollettino delle Cliniche, 1896.

DEVIC ET ROUX. *Paralysie associée des mouvements de la tête et des yeux.* Revue de Médecine, 1896, pag. 412.

WIDAL et MARINESCO. *Paralysie bulbaire asthénique descendente avec autopsie (sindrome d'Erb).* Presse médicale, 1897, 14 aprile.

SILBERMARK. *Ein Fall von asthenischer Bulbärparalyse.* Wiener Klin. Rundschau, 1896.

FAJERSZTAIN. — *Ueber asthenische Lähmung.* Gazeta Lekaraska, 1896.

TOBY COHN. — *Ueber Myasthenia pseudo-paralytica gravis.* Deutsche Medicinische Wochenschrift, 1997, n. 49.

KALISCHER. — *Ueber Poliencephalomyelitis und Muskelermüdbarkeit.* Zeitschrift für Klinische Medicin, Bd. XXXI, 1897.

MURRI. — *Sopra un caso di malattia d'Erb.* Policlinico, 1897, n. 22 (Aggiunto alla prima memoria dello stesso autore).

BRISSAUD et LANTZENBERG. — *La syndrome bulbaire d'Erb.* Archives générales de Médecine, 1897.

KOSTETZKII. — *Zur Pathologie der pseudo-bulbären Lähmungen.* Journal der Nerven und psychiatr. Medicin, 1898, Bd. III.

MONTESANO. — *Un caso di miastenia pseudo-paralitica a decorso rapido ed esito in guarigione.* (Rivista di Psichiatria, 1898, II).

ANGELINI. — *Su di una sindrome simulante la malattia d'Erb-Goldflam.* (Rivista di Psicologia, 1898).

LAQUER. — *Ueber die allgemeine schwere Myasthenie.* Volkmann's Sammlung Klin. Vorträge, n. 205, H. 25, 7ª serie, 1898.

SAENGER. — *Ein Fall von asthenischen Bulbärparalyse.* (Neurologisches Centralblatt, 1898).

EULENBURG. — *Ein Fall von Myasthenia pseudo-paralytica gravis und intermittirender Ophtalmoplegie.* Deutsche Medicinische Wochenschrift, 1898, n. 1.

BALLET. — *De la paralysie bulbo-spinale asthénique ou syndrome d'Erb.* Thèse de Paris, 1898.

HARRY CAMPBELL. — *Astenic bulbar paralysis.* Clin. society of London, 24 febb. 1899. Brit. med. Journ., 1899, 4 marzo, pag. 834.

SENATOR. — *Asthenische Lähmung, Albumosurie und multiple Myelome.* Berliner klin. Wochenschrift, 1899, 8.

SCHÜLE. — *Ein Fall von Bulbarlähmung mit Betheiligung der Extremitäten ohne anatomischen Befund.* Münchener Medicinische Wochenschrift, 1899, 28 marzo.

III.

ISTITUTO DI IGIENE DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
diretto dal Prof. L. PAGLIANI

# Sul potere battericida dell'alcool etilico

Nota del Dott. E. BERTARELLI - Assistente.

Due recenti lavori, di EPSTEIN (1) il primo, di MINERVINI il secondo, hanno messo in luce il fatto, intraveduto già da KOCH molti anni sono, del piccolo valore antisettico dell'alcool assoluto. Le conclusioni alle quali arrivano i due ricercatori sono presso a poco le seguenti: l'alcool assoluto non ha che un debolissimo potere antisettico; l'alcool diluito con acqua al 50 % (EPSTEIN) o al 70 % (MINERVINI), acquista il massimo potere battericida; anche per l'alcool alla temperatura di ebollizione e nell'alcool sotto pressione, si verifica questo fatto di un massimo potere battericida al 50-70 % (MINERVINI); e finalmente le sostanze antisettiche abituali, sciolte in alcool, perdono del loro potere battericida, tanto più, quanto maggiore è la concentrazione dell'alcool.

A nessuno sfugge l'importanza pratica di tali affermazioni, poggiate su numerose ricerche circa la resistenza di alcuni saprofiti e di varii patogeni, sporigeni e non, all'azione dell'alcool. I dati analitici delle tavole di EPSTEIN e di MINERVINI rendono ancora più gravi le conclusioni, poichè appare a tutta prima poco comprensibile come ad esempio il micrococco tetrageno, che pure è un microrganismo non molto resistente, il quale nell'acool al 25 % muore dopo un'ora, e dopo mezz'ora in quello al 50, possa resistere per oltre dodici ore in quello assoluto.

---

(1) V. EPSTEIN. *Zur Frage der Alkoholdesinfection*, ecc. Zeitschrift für hygiene und infect., 1897, vol. 24.

R. MINERVINI. *Ueber die baktericide Wirkung des Alkohols*, ibid. 1898, vol. 29. Nei due lavori è citata la ricca letteratura sull'argomento.

Per questo ho ritenuto fosse utile ripetere le osservazioni dei due ricercatori summenzionati, estendendole a qualche altro patogeno e facendo il possibile per mettermi al riparo dalle numerose cause di errore.

La tecnica seguita è quella antica di Koch, dei fili di seta, che servirono anche per le ricerche di Minervini.

Praticavo colture in brodo dei varii microrganismi, la provenienza e talora anche la vitalità dei quali è specificata per ogni singola ricerca; nel brodo ricco dello sviluppo batterico ponevo i fili di seta sterilizzati, di lunghezza e spessore costante; e lasciavo le colture coi fili per 24 ore in termostato.

I fili eran poi levati con un uncinetto di platino sterilizzato, e venivan posti in scatole Petri sterili ad asciugare, stendendoli su piccoli supporti di vetro pure sterili. Le scatole coi fili eran poste ad asciugare in termostato per qualche ora.

Così preparati ed essiccati i fili, li ponevo subito in piccoli recipienti sterili, contenenti alcool a titolo diverso, impedendo che sui fili preparati agissero l'essiccamento e la luce.

Dopo che i fili eran rimasti nell'alcool il tempo opportuno, venivano lavati in scatole contenenti acqua sterilizzata: operazione a torto trascurata dagli altri ricercatori, poichè non ostante il tenue potere battericida dell'alcool, bastano piccole traccie di esso per impedire lo sviluppo di microrganismi anche resistentissimi.

Coi fili così lavati, innestavo dei tubi di brodo. Inutile aggiungere che per evitare errori in questa tecnica elementare, ma che richiede molto scrupolo, ponevo sempre in termostato dei tubi testimoni per accertarmi della sterilità del brodo, e dei tubi innestati con fili di seta infetti e non trattati coll'alcool, per verificare e la vitalità e la purezza dei microrganismi sui quali operavo. Ogni qualvolta poi, lo sviluppo in brodo lasciava dubbi sulla natura del microrganismo sviluppato, sia coll'esame diretto, sia con trapianti in agar mi accertavo della identità della specie sviluppata con quella che aveva servito ad infettare i fili di seta.

Sui vantaggi e sui pericoli che questa tecnica dei fili di seta presenta, altri ha più di una volta parlato.

Certo è che la seta è bene sterilizzabile e tiene saldamente aderenti i microrganismi: con fili di vetro o di metallo è per contro assai più facile che i batteri aderenti possano staccarsi, specialmente nel lavarli in acqua. Per contro il fitto inviluppo del filo di seta presenta qualche ostacolo alla penetrazione dei disinfettanti. Condizione però che, se in linea assoluta può modificare le osservazioni, rende queste più conformi a quanto nella pratica succede; poichè troppo artificioso è l'agire su superfici perfettamente liscie ed uniformi e cosparse di scarsi organismi, come succede coi vetrini mediante i quali alcuni sperimentano.

Un'ultima osservazione da farsi, si è che non deve punto meravigliare la discordanza talora non indifferente che presenta da sperimentatore a sperimentatore la vitalità dello stesso patogeno.

L'essenziale si è che risultino costanti, o si dimostrino diversi, i rapporti che corrono nella resistenza dello stesso microrganismo quando viene posto in speciali condizioni diverse: ma è impossibile, a meno di operare su identico ma-

teriale, ottenere forme di uguale vitalità e resistenza. Perciò quando mi fu possibile, oltre la provenienza ho creduto utile indicare anche la virulenza dei singoli microrganismi, e la loro vitalità.

Nelle ricerche, ho seguìto il metodo tenuto da Minervini, operando prima con alcool a temperatura dell'ambiente, poi con alcool alla temperatura di ebollizione, e per ultimo con varie sostanze antisettiche disciolte in alcool.

## I. — Alcool a temperatura normale.

Operavo con alcool a vario titolo, e cioè al 25, 50, 70, 80, 99 %.

1. *Bacillo prodigioso.* La cultura di cui mi servo proviene dall'Ufficio di igiene municipale. Si fanno 3 trapianti coi quali infetto i fili di seta: *a*) coltura in brodo di 2 giorni a 37°; *b*) coltura in brodo di 4 giorni a 18°; *c*) coltura in brodo di 5 giorni a 18°.

| Permanenza in alcool | | Alcool al | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
| 5 minuti. . | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | + | + | + | + |
| | *c* | + | + | + | + | + |
| 10 minuti. . | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | + | + | + | + |
| | *c* | + | + | + | + | + |
| 30 minuti. . | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | + | + | + | + |
| | *c* | + | + | + | + | + |
| 1 ora . . . | *a* | + | + | — | + | + |
| | *b* | + | + | + | + | + |
| | *c* | + | + | + | + | + |
| 6 ore . . . | *a* | + | + — | + — | + | + |
| | *b* | + | — | — | + | + |
| | *c* | + | + — | — | + | + |
| 12 ore . . . | *a* | + | + — | — + | + | + |
| | *b* | + | + | — | + | + |
| | *c* | + | + — | — | — | + |
| 24 ore . . . | *a* | + | — | — | — | + |
| | *b* | + | — | — | + | + |
| | *c* | + | — | — | — | + |
| 3 giorni . . | *a* | + | — | — | — | + |
| | *b* | — | — | — | — | — |
| | *c* | — | — | — | — | — |

In ogni colonna il segno + indica che il filo di seta ha dato sviluppo positivo del microrganismo: il segno — sviluppo negativo.

Il b. prodigioso su cui esperimentavo, resisteva quindi per oltre 24 ore, nell'alcool al 25 °/₀, per circa 12 in quello al 50 °/₀, per circa 6 ore in quello al 70 °/₀, un giorno in quello all'80 e al 90 °/₀.

Nelle ricerche di Minervini le colture erano sterili dopo una permanenza di 6 ore nell'alcool al 25 °/₀, 1 al 50 °/₀, 3 in quello al 70 °/₀, e 11 ore se all'80, 99 °/₀.

Duranta la permanenza dei fili, l'alcool era tenuto lontano dalla luce.

2. *Bacillo piocianico.* Il microrganismo proviene da una coltura di Kral. Si fanno colture in brodo: *a*) di 2 giorni a 37°; *b*) di 3 giorni pure a 37°.

| Permanenza in alcool | | Alcool al | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
| 5 minuti | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | + | + | + | + |
| 10 minuti | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | + | + | + | + |
| 30 minuti | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | — | + | + | + |
| 1 ora | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | — | + | + | + |
| 3 ore | *a* | + | — | — | + | + |
| | *b* | + | — | — | — | + |
| 6 ore | *a* | — | — | — | + | + |
| | *b* | + ? | — | — | — | — |
| 24 ore | *a* | — | — | — | — | — |
| | *b* | — | — | — | — | — |

Il piocianico in esame resisteva quindi quasi 6 ore nell'alcool al 25 °/₀; meno di 1 ora nell'alcool al 50; 1 ora in quello al 70, 6 in quello a 80, e da 6 a 24 in quello a 99.

Nelle ricerche di Minervini lo stesso microrganismo moriva già dopo 10 ore nell'alcool al 50 e 70 °/₀; e dopo 12 ore in quello a 99.

3. *Stafilococco piogene aureo.* Proviene dall'Istituto batteriologico municipale. Si fanno tre colture in brodo: *a*) di 2 giorni a 37°; *b*) di 3 giorni a 37°; *c*) di 4 giorni pure a 37°.

Si saggia la resistenza del microrganismo esponendo dei fili infetti alla luce solare diretta: le colture sono negative dopo una esposizione al sole di 3-4 ore.

| Permanenza in alcool | | Alcool al | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
| 5 minuti | a | + | + | + | + | + |
| | b | + | + | + | + | + |
| | c | + | + | + | + | + |
| 10 minuti | a | + | + | + | + | + |
| | b | + | + | + | + | + |
| | c | + | + | + | + | + |
| 30 minuti | a | + | + | + | + | + |
| | b | + | + | + | + | + |
| | c | + | + | + | + | + |
| 1 ora | a | + | + | + | + | + |
| | b | + | + | + | + | + |
| | c | + | + | + | + | + |
| 3 ore | a | + | + | + | + | + |
| | b | + | + | + | + | + |
| | c | + | + | — | + | + |
| 6 ore | a | + | + — | + | + | + |
| | b | + | — | + | + | + |
| | c | + | + | — | + | + |
| 12 ore | a | + — | + — | — | + | + |
| | b | + | — | — | + | + |
| | c | + | — | — | — | + |
| 24 ore | a | + | — | — | — | + |
| | b | + | — | — | + | + |
| | c | — | — | — | — | + |
| 3 giorni | a | — | — | — | — | — + |
| | b | + | — | — | — | — |
| | c | — | — | — | — | — |

Le varie colture di stafilococco resistevano dunque in media 6 ore nell'alcool al 50 e 70 %, 24 in quello al 25 e 80 %, e da 1 e 3 giorni nell'assoluto: nelle tavole degli autori sovrariferite lo stafilo dava coltura negativa dopo 1 ora nell'alcool a 50-70; ed era vitale dopo 3 giorni nell'alcool all'80 e 99 %.

4. *Vibrione del colera asiatico.* — La coltura proviene dall'ufficio batteriologico di Torino. Il microrganismo in esame è poco resistente. Saggiandone la vitalità al calore, si trova che muore in 2-3 minuti nell'acqua a 70°. Si fanno due colture: *a*) che rimane a 37°; *b*) che resta 3 giorni a 35°.

| Permanenza in alcool | | Alcool al | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
| 5 minuti. . | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | + | + | + | + |
| 10 minuti. . | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | + | + | + | + |
| 30 minuti. . | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | — | + | + | + |
| 1 ora . . . | *a* | + | — | + | + | + |
| | *b* | — | — | — | + | + |
| 3 ore . . . | *a* | — | — | — | — | + |
| | *b* | — | — | — | — | + |
| 6 ore . . . | *a* | — | — | — | — | + |
| | *b* | — | — | — | — | — |
| 24 ore . . . | *a* | — | — | — | — | — |
| | *b* | — | — | — | — | — |

Il vibrione colerico resisteva quindi 30 minuti nell'alcool al 50 %; 1 ora in quello al 70 e al 25 e da 1 a 3 ore in quello all'80; circa 6 ore nell'assoluto.

5. *Bacillo del tifo addominale.* — La coltura proviene dal Kral. È discretamente resistente: nell'acqua calda resiste per 4' a 70°. Si fanno al solito 2 trapianti in brodo. La coltura *a*) resta 2 giorni a 37°, la *b*) tre giorni pure a 37°.

| Permanenza in alcool | | Alcool al | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
| 5 minuti. . | a | + | + | + | + | + |
| | b | + | + | + | + | + |
| 10 minuti. . | a | + | + | + | + | + |
| | b | + | — | + | + | + |
| 30 minuti. . | a | + | — | — | + | + |
| | b | — | — | — | — | + |
| 1 ora . . . | a | + | — | — | — | — |
| | b | — | — | — | — | — |
| 3 ore . . . | a | — | — | — | — | + ? |
| | b | — | — | — | — | — |
| 6 ore . . . | a | — | — | — | — | — |
| | b | — | — | — | — | — |

L'azione battericida dell'alcool sul bacillo della tifoide si manifesta già dopo 5′ per l'alcool al 50 e al 70 %; dopo 30 minuti per quello al 25, 80 e 99 %.

6. *Bacillo della peste bubbonica.* — La coltura proviene dal Kral. Il microrganismo in esame è poco virulento e poco attivo: iniettato sotto cute a una cavia la uccide solo dopo 10 giorni con pochi focolai di adenite bubbonica. Esposta al calore umido muore dopo 3′ a 70°.

| Permanenza in alcool | Alcool al | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
| 5 minuti. . . . . | + | + | + | + | + |
| 10 minuti. . . . . | + | — | — | + | + |
| 30 minuti. . . . . | + | — | — | + | + |
| 1 ora . . . . . . . | — | — | — | — | — |

Il bacillo della peste bubbonica resisterebbe quindi solo 5′ nell'alcool a 50-70 %; 30′ in quello a 25, 80 e 99.

7. *Spora del carbonchio ematico.* — Il carbonchio in esame è stato isolato all'ufficio municipale d'igiene da un caso di pustola maligna. È virulentissimo. La resistenza al vapore acqueo della spora su cui si esperimenta è notevole: dopo 10 minuti di esposizione al vapore, due fili di seta infetti, su quattro, danno ancora sviluppo positivo. Si fanno 3 colture in brodo, verificando la sporulazione. Coltura *a*) 34 ore a 37°; *b*) 2 giorni a 37°; *c*) 3 giorni a 37°:

| Permanenza in alcool | | Alcool al 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 ora . . . | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | + | + | + | + |
| | *c* | + | + | + | + | + |
| 6 ore . . . | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | + | + | + | + |
| | *c* | + | + | + | + | + |
| 24 ore . . . | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | + | + | + | + |
| | *c* | + | + | + | + | + |
| 3 giorni . . | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | + | + | + | + |
| | *c* | + | + | + | + | + |
| 10 giorni . . | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | + | + | + | + |
| | *c* | + | + | + | + | + |
| 30 giorni . . | *a* | + | + | + | + | + |
| | *b* | + | + | + | + | + |
| | *c* | + | + | + | + | + |
| 50 giorni . . | *a* | + | — | + | + | + |
| | *b* | + | + | + | + | + |
| | *c* | + | + | + | + | + |

La spora carbonchiosa — come del resto han trovato gli altri sperimentatori — era ancor viva dopo 50 giorni nell'alcool a qualsiasi titolo.

8. *Spora del bacillo sottile.* — Il microrganismo viene isolato direttamente da un infuso di fieno. Se ne fanno due colture in brodo: *a*) di 2 giorni a 37°; *b*) di 3 giorni a 37°.

| Permanenza in alcool | | Alcool al | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
| 1 ora . . . | a | + | + | + | + | + |
| | b | + | + | + | + | + |
| 12 ore . . . | a | + | + | + | + | + |
| | b | + | + | + | + | + |
| 1 giorno. . | a | + | + | + | + | + |
| | b | + | + | + | + | + |
| 3 giorni. . | a | + | + | + | + | + |
| | b | + | + | + | + | + |
| 6 giorni. . | a | + | + | + | + | + |
| | b | + | + | + | + | + |
| 10 giorni. . | a | + | + | + | + | + |
| | b | + | + | + | + | + |

La spora del bacillo sottile si mostra quindi resistente anche per molti giorni all'azione dell'alcool, sia assoluto che diluito.

## II. — Alcool alla temperatura di ebollizione.

Le prove per giudicare dell'azione battericida dell'alcool alla temperatura di ebollizione furono fatte con fili infetti di microrganismi della cultura *a*) delle specie precedentemente esperimentate.

È inutile ricordare come questi saggi abbiano poco valore comparativo, a cagione della diversa temperatura di ebollizione degli alcool a varia concentrazione, e pel fatto del modificarsi della concentrazione stessa per opera dell'ebollizione. Ad ogni modo procedevo così: in varie provette poste a bagno-maria, ponevo dell'alcool: non appena si manifestavano i primi segni dell'ebollizione ponevo i fili infetti nelle singole provette e mano a mano aggiungevo alcool dello stesso titolo, previamente riscaldato a temperatura alquanto inferiore a quella di ebollizione.

I fili infetti di microrganismi non sporigeni li lasciavo 5-10 minuti; gli spori-

geni sino a 15. Tolti dall'alcool con un uncino di platino, i fili eran lavati in acqua sterilizzata e posti in brodo.

| Specie di microrganismo | Alcool al | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
| | *5 minuti.* | | | | |
| Bacillo prodigioso | — | — | + | + | + |
| Bacillo piocianico | — | — | — | — | — |
| Vibrione del colera | — | — | — | — | — |
| Bacillo del tifo | — | — | — | — | — |
| Bacillo della peste bubbonica | — | — | — | — | — |
| Stafilococco piogene aureo | — | — | — | — | — |
| Sottile (spora) | + | + | + | + | + |
| Carbonchio (spora) | + | + | + | + | + |
| | *10 minuti.* | | | | |
| Bacillo prodigioso | — | — | — | + | + |
| Bacillo piocianico | — | — | — | — | — |
| Vibrione del colera | — | — | — | — | — |
| Bacillo del tifo | — | — | — | — | — |
| Bacillo della peste bubbonica | — | — | — | — | — |
| Stafilococco piogene aureo | — | — | — | — | — |
| Spora del bacillo sottile | + | + | + | + | + |
| Spora del carbonchio | + | + | + | + | + |
| | *15 minuti.* | | | | |
| Spora del bacillo sottile | + | + | + | + | + |
| Spora del carbonchio | — | + | + | + | + |

Questi dati, che differiscono alquanto da quelli di Minervini, dimostrano la debole resistenza del bacillo prodigioso, del piocianico, di quello della peste, dello stafilococco aureo e del vibrione colerico all'alcool bollente: provano nello stesso tempo la grande resistenza delle forme sporigene all'azione di questa sostanza.

Però qui la differenza fra le varie diluzioni dell'alcool appare meno evidente: ed il minore potere battericida che l'alcool a 99° presenta, va certo anche attribuito al fatto che esso bolle a temperatura inferiore che non le altre diluzioni alcooliche.

## III. — Sostanze antisettiche disciolte nell'alcool.

Non ho eseguite ricerche sull'azione battericida dell'alcool ad alta temperatura e sotto pressione, poichè i risultati che si ottengono sono tali che assolutamente non servono per raffronti comparativi.

Infatti alle cause di errore che già si verificano per l'alcool bollente, qui si aggiunge ancora il fatto che trattandosi di alcool a diversa concentrazione è impossibile ottenere per tutti una stessa alta pressione ed una uguale alta temperatura.

Inoltre i vapori che si sviluppano cogli alcool a bassa concentrazione non rappresentano la composizione dell'alcool quale è effettivamente, ma contengono una percentuale di alcool allo stato di vapore, maggiore di quanto non sia contenuta percentualmente nella soluzione acquosa.

Per di più, trattandosi di sostanze che bollono e si riscaldano più o meno in fretta, torna impossibile mantenere una durata costante per l'esposizione dei fili infetti al vapore.

Per ciò tralasciando queste ricerche mal sicure, ho verificato l'azione battericida dell'alcool, al quale erano addizionate sostanze antisettiche.

Le sostanze usate sono: il sublimato corrosivo, l'acido fenico, l'acido cromico, il nitrato di argento, ed il solfofenato di zinco.

I microrganismi usati nelle ricerche sono quelli che servirono precedentemente ed appartengono alle singole colture *a*).

Delle varie sostanze si facevano soluzioni con acqua e con gli alcool a varia concentrazione, operando sempre lontano dalla luce diretta.

a) *Sublimato corrosivo all'1 per mille.*

| Microrganismi | Permanenza nella soluzione | Soluzione acquosa | Alcool al 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bacillo prodigioso | 5 minuti . . . . . . | — | — | — | — | + | + |
| | 10 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| | 30 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| | 1 ora . . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| Strafilococco piogene aureo | 5 minuti . . . . . . | — | — | + | — + | + | + |
| | 10 minuti . . . . . | — | — | + | + | + | + |
| | 30 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | + |
| | 1 ora . . . . . . . | — | — | — | — | — | — |

| Microrganismi | Permanenza nella soluzione | Soluzione acquosa | Alcool al | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
| Bacillo piocianico | 5 minuti . . . . . . | − | + | + | − | − | + |
| | 10 minuti . . . . . . | − | − | − | − | − | + |
| | 30 minuti . . . . . . | − | − | − | − | − | − |
| | 1 ora . . . . . . . | − | − | − | − | − | − |
| Bacillo peste bubbonica | 5 minuti . . . . . . | − | − | − | − | − | − |
| | 10 minuti . . . . . . | − | − | − | − | − | − |
| | 15 minuti . . . . . . | − | − | − | − | − | − |
| Bacillo tifo addominale | 5 minuti . . . . . . | − | − | − | − | − | − |
| | 10 minuti . . . . . . | − | − | − | − | − | − |
| | 15 minuti . . . . . . | − | − | − | − | − | − |
| Spora del carbonchio | 5 minuti . . . . . . | + | + | + | + | + | + |
| | 10 minuti . . . . . . | + | + | + | + | + | + |
| | 30 minuti . . . . . . | + | + | + | + | + | + |
| | 1 ora . . . . . . . | − | − | − | + | + | + |
| | 3 ore . . . . . . . | − | − | − | − | − | − |
| Spora del bac. sottile | 5 minuti . . . . . . | + | + | + | + | + | + |
| | 10 minuti . . . . . . | − | − | + | + | + | + |
| | 30 minuti . . . . . . | − | − | − | + | + | + |
| | 1 ora . . . . . . . | − | − | − | − | − | − |

Il sublimato corrosivo quindi, in soluzione all' 1 ‰ è assai più attivo se il solvente è l'acqua od un alcool a bassa concentrazione: meno efficace è la sua azione quanto più concentrato è l'alcool usato per la soluzione. Il miglior alcool come solvente è quindi quello al 25 ed al 50 %.

I dati più sopra riferiti inoltre dimostrano un'azione battericida molto maggiore per le soluzioni alcooliche di sublimato, di quello che precedenti osservatori non abbiano trovato.

b) *Acido fenico al 3 per mille.*

Con soluzioni acquose ed alcooliche di acido fenico al 3 % si saggia la resistenza delle specie più sopra enunciate.

Ecco i risultati ottenuti:

| Microrganismi | Permanenza nella soluzione | | Soluzione acquosa | Alcool al | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
| Bacillo prodigioso | 5 minuti | | + | + | + | + | + | + |
| | 10 minuti | | + | + | + | + | + | + |
| | 30 minuti | | — | — | + — | — | + | + |
| | 1 ora | | — | — | — | — | — | — |
| Strafilococco piogene aureo | 5 minuti | *a* | + | + | + | + | + | + |
| | | *b* | + | + | + | + | + | + |
| | 10 minuti | *a* | + | + | + | + | + | + |
| | | *b* | + | + | + | + | + | + |
| | 30 minuti | *a* | — | — | — | — | + | + |
| | | *b* | — | — | — | + | + | + |
| | 1 ora | *a* | — | — | — | — | — | + |
| | | *b* | — | — | — | — | — | — |
| | 3 ore | *a* | — | — | — | — | — | — |
| | | *b* | — | — | — | — | — | — |
| Bacillo piocianico | 5 minuti | | + | + | + | + | + | + |
| | 10 minuti | | + | — | + | + | + | + |
| | 30 minuti | | — | — | — | — | + | + |
| | 1 ora | | — | — | — | — | — | — |
| Bacillo peste bubbonica | 5 minuti | | — | + | — | — | — | + |
| | 10 minuti | | — | — | — | — | — | — |
| | 30 minuti | | — | — | — | — | — | — |
| Bacillo sottile (spora) | 1 ora | | + | + | + | + | + | + |
| | 3 ore | | + | + | + | + | + | + |
| | 6 ore | | + | + | + | + | + | + |
| | 24 ore | | — | — | + | + | + | + |
| Spora del carbonchio | 1 ora | | + | + | + | + | + | + |
| | 3 ore | | + | + | + | + | + | + |
| | 6 ore | | + | + | + | + | + | + |
| | 12 ore | | + | + | + | + | + | + |
| | 24 ore | | + | + | + | + | + | + |

L'acido fenico si dimostra dunque più attivo in soluzione acquosa che non in soluzione alcoolica: la sua efficacia come battericida nelle soluzioni alcooliche diminuisce aumentando la concentrazione dell'alcool: per cui la soluzione fenica più attiva è l'alcoolica al 25 %, poi al 50 %, e così via. Le differenze però fra le soluzioni al 25-50 % sono poco marcate; come del resto appaiono qui meno evidenti le differenze fra le diverse concentrazioni alcooliche.

I precedenti ricercatori hanno dati da cui risulta per contro marcatissima la differenza fra l'efficacia battericida delle soluzioni fenicate in alcool al 50 e 70 % e le altre soluzioni al 25, 80, 99 %.

### c) *Acido cromico all'1 per cento.*

Si preparano le solite soluzioni acquosa ed alcooliche di acido cromico all'1 %. Nelle soluzioni alcooliche è però scemata l'efficacia per la trasformazione che avviene — anche operando in ambiente oscuro — dell'alcool in aldeide.

Ecco ad ogni modo i dati ottenuti:

| Microrganismi | Permanenza nella soluzione | Soluzione acquosa | Alcool al | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
| Bacillo prodigioso | 5 minuti | + | + | + | + | + | + |
| | 10 minuti | − | + | + | + | + | + |
| | 30 minuti | − | − | − | − | + | + |
| | 1 ora | − | − | − | − | − | − |
| Strafilococco piogene aureo | 10 minuti | + | + | + | + | + | + |
| | 30 minuti | + | + | + | + | + | + |
| | 1 ora | − | − | − | − | + | + |
| | 3 ore | − | − | − | − | − | − |
| Bacillo piocianico | 5 minuti | − | + | − | + | + | + |
| | 10 minuti | − | − | − | − | + | + |
| | 30 minuti | − | − | − | − | − | + |
| | 1 ora | − | − | − | − | − | − |
| Bacillo peste bubbonica | 5 minuti | − | − | − | − | − | + |
| | 10 minuti | − | − | − | − | − | − |
| | 30 minuti | − | − | − | − | − | − |

| Microrganismi | Permanenza nella soluzione | Soluzione acquosa | Alcool al | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
| Bacillo tifo addominale | 5 minuti . . . . . . | — | — | — | — | + | + |
| | 10 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| | 30 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| Spora del bacillo sottile | 30 minuti . . . . . | + | + | + | + | + | + |
| | 1 ora . . . . . . . | + | + | + | + | + | + |
| | 3 ore . . . . . . . | — | + | + | + | + | + |
| | 24 ore . . . . . . . | — | + | — | + | + | + |
| Spora carbonchiosa | 1 ora . . . . . . . | + | + | + | + | + | + |
| | 3 ore . . . . . . . | + | + | + | + | + | + |
| | 6 ore . . . . . . . | + | + | + | + | + | + |
| | 24 ore . . . . . . . | — | — | — | + | + | + |

Da questi risultati appare ancora evidente che le soluzioni d'acido cromico agiscono più attivamente se il solvente usato è l'acqua o l'alcool al 50 ed al 25 %, che se non si è usato l'alcool molto concentrato.

I dati concordano con quelli di Minervini nella più gran parte.

d) *Solfofenato di zinco al 2 per cento.*

Ho anche fatto ricerche sul solfofenato di zinco al 2 %, coi soliti solventi, allo scopo di usare un disinfettante poco energico, che lasciasse meglio vedere l'efficacia diversa delle differenti soluzioni.

Ecco i risultati:

| Microrganismi | Permanenza nella soluzione | Soluzione acquosa | Alcool al | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
| Bacillo prodigioso | 15 minuti | + | + | + | + | + | + |
| | 1 ora | + | + | + | + | + | + |
| | 3 ore | — | + | + | + | + | + |
| | 6 ore | — | — | — | — | + | + |
| Strafilococco piogene aureo | 30 minuti | + | + | + | + | + | + |
| | 1 ora | + | + | + | + | + | + |
| | 3 ore | — | — | — | — | — | + |
| | 6 ore | — | — | — | — | — | — |
| Bacillo piocianico | 5 minuti | + | + | + | + | + | + |
| | 10 minuti | + | + | + | + | + | + |
| | 30 minuti | + | — | — | — | + | + |
| | 1 ora | — | — | — | + | + | + |
| Bacillo tifo addominale | 5 minuti | + | + | + | + | + | + |
| | 10 minuti | + | + | + | + | + | + |
| | 30 minuti | + | — | — | + | + | + |
| | 1 ora | — ? | — | — | + | + | + |
| Spora del bacillo sottile | 1 ora | + | + | + | + | + | + |
| | 3 ore | + | + | + | + | + | + |
| | 6 ore | + | + | + | + | + | + |
| | 24 ore | — | + | + | + | + | + |
| Spora carbonchiosa | 1 ora | + | + | + | + | + | + |
| | 6 ore | + | + | + | + | + | + |
| | 12 ore | + | + | + | + | + | + |
| | 24 ore | + | + | + | + | + | + |

Ossia per il solfofenato di zinco, ancor meglio che per altri disinfettanti più energici, è evidente il fatto che la maggiore efficacia si ottiene con diluzioni alcooliche al 25 e 50 %: gli alcooli concentrati invece inibiscono il potere battericida delle sostanze antisettiche.

## e) *Nitrato di argento all'1 per 250.*

In queste ricerche si ha cura di mantenere le soluzioni di nitrato lungi dalla luce. Le prove vengono fatte coi soliti microrganismi.

| Microrganismi | Permanenza nella soluzione | Soluzione acquosa | Alcool al | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
| Bacillo prodigioso | 5 minuti . . . . . . | — | — | — | — | + | + |
| | 10 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| | 30 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| Stafilococco piog. aureo | 5 minuti . . . . . . | — | — | — | — | + | + |
| | 10 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| | 30 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| Bacillo piocianico | 5 minuti . . . . . . | — | — | — | — | + | + |
| | 10 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| | 30 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| Bacillo tifo addom. | 5 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| | 10 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| | 30 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| Bacillo peste bubb. | 5 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| | 10 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| | 15 minuti . . . . . . | — | — | — | — | — | — |

| Microrganismi | Permanenza nella soluzione | Soluzione acquosa | Alcool al | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 25 % | 50 % | 70 % | 80 % | 99 % |
| Spora del bacillo sottile | 5 minuti . . . . . . | + | + | + | + | + | + |
| | 10 minuti . . . . . . | + | + | + | + | + | + |
| | 30 minuti . . . . . . | — | — | — | — | + | + |
| | 1 ora . . . . . . . | — | — | — | — | — | + |
| | 3 ore . . . . . . . | — | — | — | — | — | — |
| Spora carbonchiosa | 10 minuti . . . . . . | + | + | + | + | + | + |
| | 30 minuti . . . . . . | — | + | + | + | + | + |
| | 1 ora . . . . . . . | — | — | — | — | — | + |
| | 3 ore . . . . . . . | — | — | — | — | — | + |

Il nitrato d'argento è dunque assai attivo anche in soluzione alcoolica: anche per esso però è manifesta l'azione inibitoria dell'alcool molto concentrato

***

Dalle ricerche sovraesposte risulta confermato che realmente l'alcool etilico presenta un mediocre valore antisettico; e che anzi è pressochè inefficace sulle forme sporigene. Inoltre, benchè non nei limiti che altri ha dato, tuttavia è evidente che le diluzioni alcooliche al 50 % si mostrano più efficaci che non le altre; meno quelle al 70 %, meno ancora le altre al 25 %, e assai poco attive quelle all'80 % ed al 99 %.

Da che dipenda questo fatto è difficile riconoscere: con tutta probabilità si tratta di ciò, che venendo in contatto coi piccoli ammassi bacillari, l'alcool concentrato determina una maggiore coartazione della massa periferica, la quale viene così a difendere i pochi organismi centrali, i quali appunto persistono vitali.

Non ostante però il tenue valore battericida, l'alcool impedisce lo sviluppo e le ulteriori manifestazioni vitali dei microrganismi. Così, basta un decimo di

centimetro cubo di alcool assoluto per impedire lo sviluppo delle abituali colonie, in colture con gelatina (praticate con 1 cc. d'acqua e 20 di gelatina), di un'acqua potabile che ordinariamente presentava 70-100 microrganismi per centimetro cubo.

Anche l'aggiunta di 2-3 gocce di alcool o impedisce o rende molto misero lo sviluppo delle spore del sottile, seminate in 3-4 cc. di brodo.

L'alcool alla temperatura di ebollizione presenta meno spiccato il fatto che le soluzioni più concentrate sono meno efficaci delle diluite; però, in limiti più stretti, si verifica anche qui il fenomeno che più attivo è l'alcool al 50 %, poi al 70, poi al 25, e meno attivi gli alcooli ad 80 e 99.

Finalmente: se si sciolgono delle sostanze antisettiche nell'alcool, questo sempre manifesta su di esse un tenue potere inibitorio. Questo potere inibitorio sulle sostanze antisettiche è più manifesto per l'alcool assoluto e per quello all'80 %; meno evidente per l'alcool al 70 %, e meno ancora per quello al 50 ed al 25 %. Per questo le soluzioni alcooliche dei disinfettanti sono tanto più attive quanto meno concentrato è l'alcool usato come solvente.

Questi dati differiscono da quelli dei precedenti ricercatori solo perchè meno marcate sono le differenze nell'azione delle varie diluzioni alcooliche, e pel fatto che sciogliendo sostanze antisettiche negli alcool a titolo differente, più attive si mostrano le soluzioni con alcool a 25 e 50 gradi, e non quelle con alcool a 50 e 70: nella sostanza vengono, perciò, confermate le importanti conclusioni di Epstein e Minervini.



Tip Nazionale di G. Bertero. L. Trimani, *segr. resp.*
(48)

Anno VII. Roma, 1° novembre 1900 Vol. VII-M. (fasc. 11).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

## SOMMARIO.



I.

# Sulla reazione di Widal

## RICERCHE ED OSSERVAZIONI CLINICHE

del dott. Rufino Fiocca.

I.

Queste ricerche furono cominciate nel 1897: interrotte per breve tempo, furono riprese e continuate fino ad oggi. Ho potuto così raccogliere un ricco materiale (160 casi), il quale mi è stato fornito quasi esclusivamente dagli ospedali di Roma (Santo Spirito e San Giovanni). Figureranno solo pochi casi di ammalati fuori degli ospedali, come quelli, che poco si prestano ad esame esatto e completo.

È noto come oggi si discuta il valore pratico della reazione di Widal: non è mancato chi lo ha affermato inferiore a quello della diazoreazione!

Il risultato dei miei studi, tenuto conto di tutte le osservazioni fatte dagli altri ricercatori, credo, varrà a dare un'idea esatta dello stato presente della quistione.

Non farò qui la storia del fenomeno dell'agglutinamento dei microbi, del suo meccanismo, delle varie teorie e delle varie quistioni, che ad esso si collegano, essendo unico obbiettivo del presente lavoro assodare quanto, oggi, di più sicuro possiamo affermare sull'importanza pratica della sierodiagnosi del tifo addominale.

## TECNICA.

Il metodo da me preferito è stato quello microscopico in goccia pendente. Seguendo le indicazioni date in una precedente nota (1) si può ritenere, che la diluizione del siero nella cultura avviene nella proporzione di 1 : 20, 1 : 50. Servendosi di un'ansa di platino calibrata e di un ago da cucire di un dato numero (n 6, Valagussa (2)) si può rendere anche più preciso il grado della diluizione. In quella nota affermavo, che il sangue *in toto* può servire bene per la ricerca: s'intende però che anche meglio servirà il solo siero. Questo metodo risponde bene ai bisogni comuni dell'indagine clinica, la quale si propone di sapere, se, in una data malattia, esiste la reazione di Widal e in una proporzione non inferiore a quella stimata utile.

Volendo però studiare in modo più completo il potere agglutinante, volendo ricercarne i limiti, che possono oscillare da 1 : 20, 1 : 5000, come era necessario nelle mie osservazioni, opero nel seguente modo. In un vetro di orologio metto una goccia di siero e 20 di cultura tifica, in un altro una goccia di siero e 50 di cultura, in un terzo una goccia di siero e 100 di cultura, e così successivamente ottengo graduate diluizioni di 1 : 20, 1 : 50, 1 : 100, da ciascuna delle quali fo una goccia pendente. La diluizione più alta e quella più bassa, nelle quali si manifesta l'agglutinamento, segnano i limiti del potere agglutinante. Perchè la goccia di siero e quella di cultura siano approssimativamente eguali, prendo un tubo di vetro che, in punto più vicino ad uno degli estremi, affilo sulla fiamma ed ivi rompo in modo da avere due pipette, l'una più corta, l'altra più lunga, le quali presentano nell'estremità affilata pressochè l'identica apertura. La più lunga serve a contare le gocce di cultura; la più corta, strozzata leggermente all'altro estremo e chiusa con un po' di cotone, a raccogliere il sangue e a contare le gocce di siero, quando questo se n'è separato.

Per raccogliere il sangue sono anche molto utili i tubi di linfa vaccinica (Valagussa). Se in speciali circostanze non si avesse a disposizione neppure questi, si può riparare raccogliendo un dato numero di gocce di sangue sovra un porta oggetti o un qualunque pezzo di vetro pulito. Se le gocce si disseccano, basterà ridisciogilerle con altrettante gocce di brodo, meglio che con acqua sterilizzata, la quale, secondo Gruber, ha azione inibente sull'agglutinamento.

Ho preferito il metodo microscopico in goccia pendente al macroscopico per le seguenti ragioni:

L'esame microscopico garantisce subito dall'usare culture impure, rivela se esistono già, prima dell'aggiunta del siero, aggruppamenti spontanei; dà un'idea della vivacità dei movimenti dei batteri, e, dopo l'aggiunta del siero, del potere

---

(1) Fiocca. *Semplificazione al processo per la sierodiagnosi del tifo addominale.* Supplemento al Policlinico, anno IV, n. 4, 1897.

(2) Valagussa. *Ricerche di tecnica sierodiagnostica nella febbre tifoide.* Annali Ist. d'Igiene, v. X, 1899, p. 31.

paralizzante di questo; permette di seguire per lungo tempo lo svolgersi del fenomeno, essendo, dall'aderire, che fa il vetrino coprioggetti al portaoggetti mercè lo strato di vaselina, inibita l'evaporazione della goccia.

Infine si aggiunga che l'esame microscopico diventa una necessità, quando si disponga di poco siero, come il più delle volte succede nella clientela privata, nella quale è già molto il poter ottenere qualche goccia di sangue colla puntura del dito.

Ho considerato come positivo il risultato della ricerca, quando si sono avverate queste due condizioni: 1° formazione di caratteristici aggruppamenti a cespuglio; 2° immobilità dei bacilli.

È mia abitudine osservare la goccia pendente 5′, 10′, 30′ dopo fatta la mescolanza: trascorso questo tempo, e non essendosi manifestato alcun fatto di agglutinamento, lasciarla nel termostato a 37° e riosservarla dopo 2-4 ore. Se il risultato è stato negativo nei primi 30′, quasi sempre persiste ad essere tale anche dopo le 2-4 ore.

Mi sono servito sempre di buone e provate culture di tifo, controllate anche con siero di animali immunizzati contro l'infezione ebertiana.

Nel fare le culture in brodo, ho dato la preferenza alla miscela di Nicolle e Haliprè:

| | | |
|---|---|---|
| Peptone . . . . . . . . . . . . . . | gr. | 1-2 |
| Glicerina o glucosio . . . . . . . . | » | 1 |
| Acqua . . . . . . . . . . . . . . . | » | 100 |

alcalinizzata con carbonato di sodio.

Ho trovato meno adatti i brodi comuni di carne, perchè il bacillo di Eberth vi si sviluppa rigogliosamente, perde presto la caratteristica mobilità e dà luogo ai così detti pseudoagglutinamenti.

La miscela di Nicolle e Haliprè, come in genere tutti i brodi artificiali, presenta l'inconveniente, che in essa il bacillo tifico dà facilmente forme involutive; ma queste forme non si osservano che nel 2°-3° giorno dall'innesto, mentre le culture non sono opportunamente usate per la sierodiagnosi che nelle prime 12-24 ore dall'innesto.

Tutte le volte che si vuole approntare una cultura in brodo per la sierodiagnosi, bisogna fare l'innesto prendendo il materiale da una cultura in agar.

L'esperienza mi ha insegnato che non è buona pratica fare il passaggio da brodo a brodo, perchè, oltre alla comune e ben nota facilità degli inquinamenti nel fare l'innesto da brodo a brodo, succede sempre che i bacilli, per circostanze sconosciute, perdono rapidamente la mobilità e più facilmente danno agglomeramenti spontanei. Ho quindi l'abitudine di tener sempre da parte culture in agar, dalle quali prendo volta per volta il materiale per innestare i brodi che debbono servire alla reazione.

Ogni 30-60 giorni fo passare il bacillo attraverso l'organismo animale (cavia):

così conserva meglio la mobilità, e si mostra più resistente a dare forme involutive (1).

Sono queste le principali condizioni da osservarsi nell'eseguire la reazione di Widal coll'esame microscopico, e che brevemente si possonoriassumere così:

*a*) usare culture di tifo sicure e già provate;

*b*) mantenere queste in buone condizioni di vitalità con opportuni passaggi nei terreni di cultura e nell'organismo animale;

*c*) approntare la cultura in brodo, da servire alla ricerca, facendo l'innesto da una cultura in agar e non da un'altra in brodo;

*d*) prima di fare la mescolanza, assicurarsi, anche se la cultura sia di appena 12 ore, che i bacilli siano mobili e non esistano pseudo agglutinamenti;

*e*) mescolare il siero alla cultura in proporzione non inferiore a 1 : 20;

*f*) ritenere come positivo il risultato della ricerca, quando i bacilli hanno perduto la loro mobilità e si sono formati ben netti i caratteristici aggruppamenti.

Aggiungerò infine che la tecnica della siero diagnosi « non solo richiede un corredo di cognizioni assai più ricco di quanto si è creduto in principio, ma che la valutazione dei vari coefficienti dell'agglutinamento può riuscire, in date circostanze, imbarazzante anche a chi quelle possiede » (2), e che perciò la sierodiagnosi, quale mezzo delicato d'indagine diagnostica non può andare per le mani di tutti, e che solo allora darà risultati attendibili, quando sia usata da chi ha la consuetudine del microscopio e una certa pratica batteriologica.

Tutti gli altri faranno bene a non eseguirla da sè, ma a dipendere da persona che, in tali ricerche, ha acquistata la necessaria competenza. Eviteranno così di essere tratti in deplorevoli errori dallo stesso mezzo a cui hanno fatto ricorso per aver luce e certezza; e non discrediteranno presso coloro, che non hanno il tempo di acquistare convinzioni personali, un mezzo d'investigazione diagnostica che resta sempre uno dei più preziosi che la batteriologia abbia fornito alla clinica moderna.

## II. — OSSERVAZIONI PERSONALI.

Sono in numero di 160, di cui dieci con reazione di Widal negativa e 150 con reazione positiva.

### § 1. — *Casi con reazione negativa.*

Sono dieci, che bisogna distinguere in due categorie. Alla prima appartengono quattro casi certamente di tifo, perchè in vita ci furono tutti i sintomi caratteristici dell'infezione, compresa l'enterorragia, e all'autossia il reperto ana-

(1) Questi dati di tecnica corrispondono a quelli che il Valagussa indica nella sua recente pubblicazione. Solo egli propone di sostituire ai brodi artificiali i brodi di carne preparati in modo speciale. Sono lieto di questa concordanza di risultati, avendo ciascuno di noi lavorato indipendentemente l'uno dall'altro.

(2) Tarchetti. *Sul valore della sierodiagnosi nella infezione tifoide.* Clinica Med. Ital. 1899, XXXVIII, pag. 18.

tomico e batteriologico speciale del tifo. Il primo di questi casi fu studiato nella sala Alessandrina (Ospedale Santo Spirito), il secondo e il terzo nella sala Folchi (Ospedale San Giovanni), il quarto nella Clinica medica. Dunque quattro casi indiscutibilmente di tifo, in cui è mancata la reazione di Widal. L'osservazione non è nuova. Già WIDAL aveva notato (osserv. IV e XII) come la reazione nei casi mortali fosse debole e diminuisse innanzi la morte.

Poi il VAULAIR (1) e il BERGHINTZ (2) pubblicarono, ciascuno, un caso di tifo seguito da morte, nei quali il fenomeno mancò assolutamente. Si aggiungono ora il caso di ASTAUD BORJON (9), quello di SCHUMACHER (4) e i due di FISCHER (5). Sono dunque in tutto nove casi di tifo, comprovati clinicamente, dal reperto necroscopico e batteriologico, in cui non esisteva la detta reazione. Quale interpretazione possiamo dare al fatto? Senza entrare nella quistione così dibattuta, e tuttora così oscura, se il fenomeno dell'agglutinamento sia una reazione d'infezione, secondo il concetto di WIDAL, o una reazione d'immunità, secondo il concetto di GRÜMBAUM e PFEIFFER, accennerò solo alla spiegazione, che del suo meccanismo hanno dato recentemente l'EMMERICH e il LÖW (6). Secondo questi autori l'agglutinazione non sarebbe altro che il primo stadio di quella dissoluzione dei batteri, prodotta dalla combinazione di un enzima specifico (batteriolitico) con un corpo albuminoide animale. Questo enzima si produce dagli stessi batteri, si trova nelle loro culture, ed è quello che ne arresta lo sviluppo e li dissolve.

Ora, quando nell'organismo animale si stabilisce un'infezione, bisogna supporre che da parte di questo, nei tessuti forniti di sensibilità specifica, s'inizi un lavorìo complicato ed oscuro, il quale conduce alla distruzione dell'agente patogeno invasore e alla sua espulsione dall'organismo, dopo di che residua in questo, per un tempo più o meno lungo, un complesso di modificazioni che costituisce l'immunità. A misura che i batteri si distruggono, il materiale batteriolitico si versa nel torrente circolatorio, donde la presenza di maggiore o minore quantità di sostanza agglutinante a seconda della maggiore o minore quantità di batteri che vengono distrutti.

Se l'organismo per debolezza ingenita dei tessuti o perchè grande è la copia dei batteri virulenti e dei loro prodotti tossici, reagisce o troppo lentamente o in misura non proporzionata ai bisogni della difesa, allora pochi batteri vengono distrutti e quindi scarsa sarà la quantità di sostanza agglutinante, che passerà nel torrente circolatorio.

Una controprova di ciò si ha nelle recenti ricerche sperimentali del VALAGUSSA (7), dalle quali risulta che dosi piccole e frazionate di tifo-plasmina intro-

(1) Acad. Médec. Belgique. Séance 26 dec. 1896.
(2) Gazzetta degli Ospedali, 1897, n. 145, pag. 1542.
(3) ASTAUD BORJON. Presse méd. 1898, n. 6.
(4) SCHUMACHER. Zeitschrift f. Hig. u. Infectionskrankh., 1899, Bd. XXX, pag. 365.
(5) FISCHER. Zeitscrift f. Hig., etc. 1899, Bd. XXXII, p. 419-421.
(6) EMMERICH u. LÖW. *Die Ursache der künstlichen Immunität und die Heilung von Infectionskrankheiten*. Münch. med. Woch. 1899, n. 40.
(7) VALAGUSSA, l. c., pag. 32-35.

dotte nell'organismo animale conferiscono un potere agglutinante più elevato di quello che dosi grandi.

Nei casi di tifo seguiti da morte, nei quali è mancata la reazione di Widal, dobbiamo ammettere che, per insufficiente reazione dell'organismo, pochi batteri siano stati distrutti, che poco materiale batteriolitico si sia formato, e che quindi poca sostanza agglutinante si sia versata nel sangue circolante.

Il fatto di casi di tifo mortali senza reazione di Widal, sembra menomare l'importanza diagnostica del fenomeno; ma d'altra parte si rivolge a vantaggio prognostico: dato un caso, certamente di tifo, per convinzione clinica (tipo febbrile, fatti cutanei e intestinali, enterorragie, ecc.), se, a decorso avanzato, manca la reazione di Widal, ciò è indizio di prognosi infausta.

***

Alla seconda categoria appartengono sei casi con reazione agglutinante assente, il cui andamento clinico fu il seguente. In quattro di essi, febbre modica, spiccatamentente remittente, che non raggiunse mai 40°; facili esacerbazioni febbrili per errori dietetici; lingua pulita; lieve tumore di milza; niente diarrea nè meteorismo, anzi stitichezza; punto roseola nè fatti nervosi, tranne una leggera cefalea nelle ore pomeridiane; durata della malattia 1-2 mesi.

Non c'è medico che non abbia visto un buon numero di questi casi, e che oggi non sia convinto che costituiscono infezioni speciali, le quali hanno la più grande rassomiglianza con alcune forme anomale di tifo, donde la difficoltà della diagnosi differenziale. Comunemente vanno sotto il nome di f. *tifoidee*, di f. *intestinali*, di pseudotifi [Giuffrè (1)].

Il Tommasi fu il primo a descrivere come entità clinica a sè la forma più comune a Napoli, ricorrente in forma epidemica, la distinse dal tifo e la denominò: *febbre napoletana* (1875). Poi a seconda del vario concetto etiologico e dei vari luoghi di osservazione si parlò di febbre *tifoide intermittente* [Borrelli (2)], di *adenotifo* [Cantani (3)], di *tifo malaria* (De Martino, Schrönn), di *febbre sudorale* (Federici, Galassi), di *febbre tifoidea atipica* [Capozzi (4)], di *febbre continua epidemica* [Tomaselli (5)], di *febbre del Mediterraneo* [Bruce (6)]. Oggi si ammette che queste varie forme infettive si debbano tener distinte dal tifo, e che la loro origine sia da ricercarsi nell'intestino; ma resta tuttora oscuro quale ne sia il microrganismo specifico, e se sia unico e lo stesso per tutte, o diverso secondo le varie forme infettive [micrococco di Bruce; bacterium coli e piogeni, Motta-Coco (7); stafilococco piogeno bianco, Bruschettini (8)].

---

(1) Giuffrè. Tratt. di Med. Charcot Bouchard, ed. ital., V. I, par. II, pag. 521.
(2) Borrelli. *Della febbre a tipo intermittente.* Rivista clin., Bologna, 1872.
(3) Cantani. *Intorno ad un caso di adenotifo.* Morgagni, 1878.
(4) Capozzi. *Della febbre tifoidea atipica,* 1887, Napoli.
(5) Tomaselli. *La febbre continua epidemica.* Catania, 1879.
(6) Bruce. *Sur une nouvelle forme,* ecc. Ann. Pasteur, 1893, avril, n. 4.
(7) Motta-Coco. *Il colibacillo ed i cocchi piogeni nell'etiologia delle febbri intestinali.* Gaz. Ospedali, 1898, n. 10.
(8) Bruschettini. *Di alcuni casi di setticemia simulanti forme di tifo.* Rif. med., 1892, V. IV, pag. 399.

In questi 4 casi io praticai la puntura della milza al 7°, 15° e 25° giorno di malattia e col succo aspirato feci numerose culture: feci anche col metodo di Elsner culture dalle feci. In queste non si sviluppò il bacillo del tifo, ma la comune flora intestinale con predominio del b. coli; in quelle nè il bacillo del tifo nè altro microrganismo di sorta.

Volli anche provare se le colture di b. coli isolato dalle feci subissero l'azione agglutinante dei sieri dei rispettivi ammalati. Solo in un caso potei dimostrare quest'azione agglutinante e in proporzione molto bassa, 1. 15 (1).

Da queste ricerche risulta che questi quattro casi, diagnosticabili per l'andamento clinico come casi di *febbre napoletana* o *intestinale*, che dir si voglia, per il risultato delle indagini batteriologiche e della reazione di Widal non erano certamente forme anomale di tifo ma speciali infezioni, la cui essenza etiologica ci resta tuttora oscura.

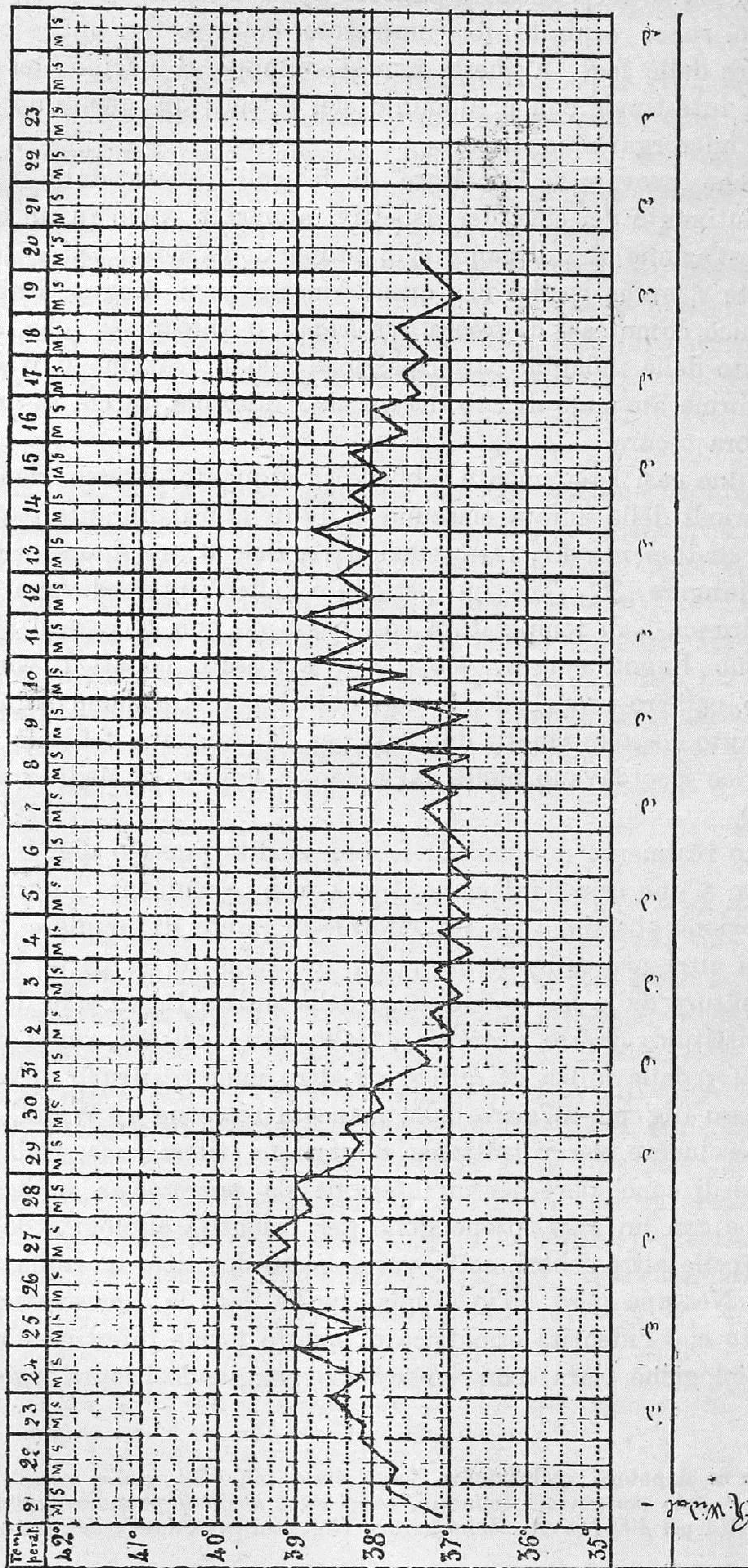
In altri due casi l'andamento febbrile fu alquanto diverso risultando di tre o quattro periodi della durata ciascuno di 12-15 giorni, durante i quali la febbre raggiunse gradatamente 40°, restò stazionaria due o tre giorni, e poi discese fino a raggiungere 36°. Tra un periodo e l'altro intercedevano tre a cinque giorni di apiressia o di temperatura così bassa da non toccare il 37°. 4.

Esistevano lingua sporca, con bordi arrossati, conati di vomito e dolore all'epigastrio, catarro bronchiale, tumore di milza, costipazione ostinata, tendenza ai sudori, punto roseola. Questi due casi per l'andamento febbrile e il quadro sintomatologico ricordavano molto davvicino la febbre del Mediterraneo descritta da Bruce (2).

Ma erano realmente due casi di febbre mediterranea o non bisognava pensare piuttosto a due casi d'infezione tifosa con andamento anormale? È noto quanto l'infezione ebertiana sia proteiforme al punto di simulare la forma clinica di molti altri processi infettivi. La quistione fu, in parte, risoluta da me facendo le culture dalle feci e dal succo della milza. In un solo dei due casi mi fu possibile istituire queste ricerche: e dalle feci non mi riuscì di coltivare il bacillo del tifo; dalla milza nè questo nè altro microrganismo di sorta. Il quale risultato, messo insieme all'altro della mancata reazione di Widal, facevano evidentemente escludere che si trattasse d'infezione tifosa; ma, d'altra parte, non permettevano di concludere per un'infezione da *micrococcus melitensis*. È noto come Bruce e con lui altri, propendono per l'identità etiologica della febbre di Malta e di quelle altre febbri, sotto vario nome descritte in Italia, e di cui si è già discorso. Nessuno però, ch'io sappia, ne ha dato la dimostrazione di fatto; e fino a tanto che l'identità etiologica di queste forme infettive non risulterà da prove batteriologiche, sarà sempre permesso, poggiandosi sopra argomenti clinici,

(1) Anche se il potere agglutinante fosse stato più alto, nulla potevo concludere di sicuro, perchè è noto per recenti indagini, che i sieri normali possono agglutinare il b. coli in proporzione di 1 per 100. (Jatta. Zeitschrift f. Hig. und Infectionskrankh., 1889, v. XXXIII, p. 185).

(2) D. Bruce. *Sur une nouvelle forme de fièvre rencontrée sur les bords de la Méditerranée.* Ann. Pasteur, 7me année, 1893, avril, n. 4.



più o meno convincenti, sostenere o negare che la causa etiologica di esse sia unica o molteplice.

Io, che molti casi della così detta febbre di Napoli, o febbricola, ho studiati a Napoli, a Roma e in Abruzzo, confrontandoli colla descrizione che dei suoi casi di febbre di Malta ne dà il Bruce, sono inclinato ad ammettere la dualità etiologica, perchè: *a*) nella febbre napoletana non si vede mai quel periodo acuto — faccia congesta, ronzio agli orecchi, spesso epistassi: lingua impatinata giallo-sporca, congestione al faringe; anoressia, conati di vomito, vomito, dolori all'epigastrio; costipazione e talvolta diarrea sanguinolenta; sudori profusi — al quale poi succede il lungo periodo caratterizzato dall'attenuazione o dalla scomparsa dei fenomeni suddetti, dalla febbre remittente, intermittente, a ricorrenze, dal dimagramento progressivo, dalle nevralgie e dall'artralgie, dall'orchite; *b*) perchè la febbre napoletana ha sempre andamento benigno, mentre la febbre di Malta assume spesso forma grave, e produce la morte (2-3 per cento di mortalità).

Ma, ripeto, solo la prova batteriologica potrà risolvere in modo sicuro la quistione. Ora mi preme concludere questo: che la reazione di Widal è mancata in due casi, che certamente non erano di tifo, e il cui andamento clinico poteva giustificare il sospetto di febbre di Malta, sia che quest' infezione rappresenti una entità etiologica distinta dalle altre forme di pseudotifo, sia che queste varie forme infettive etiologicamente uniche, assumano, secondo i luoghi e i tempi, contegno sintomatologico diverso.

## § 2. — *Casi con reazione positiva.*

Sono 150 che dovrei descrivere in particolare; ma non farei che una monotona ripetizione di cose già osservate da altri: mi limiterò ad esporre le conclusioni più importanti, che si possono ricavare dall'esame generale di essi sia riguardo al giorno della comparsa che alla curva della reazione agglutinante. Dirò infine, con i necessari particolari, di alcune osservazioni di eccezionale importanza.

### Osservazioni personali.

Con risultato positivo per la reazione di Widal . . . . 150
Id. negativo id. Id. . . . . 10

La diagnosi è stata confermata:

dall'autossia . . . . . . . . . . . . . . . . . . casi 10
dall'esame batteriologico (dalla milza, dalle feci) . . » 100
dall'andamento clinico . . . . . . . . . . . . . . » 40

*Comparsa della reazione.*

| | 1ª settimana | | | | | 2ª settimana | 3ª settimana | 4ª settimana | Apiressia |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 3° giorno | 4° giorno | 5° giorno | 6° giorno | 7° giorno | | | | |
| Forme leggiere | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | .. | 2 |
| » medie . | 2 | 1 | 4 | 1 | 5 | 69 | 5 | .. | .. |
| » gravi. . | .. | .. | 2 | .. | .. | 6 | 3 | .. | .. |
| | 3 | 2 | 7 | 2 | 7 | | | | |
| Totale . . | 21 | | | | | 77 | 10 | .. | 2 |

Non tutti i 150 casi potei utilizzare per la comparsa della reazione, perchè soltanto 110 si presentarono all'inizio della malattia, il quale da me fu calcolato dal giorno in cui gli ammalati hanno sentito brivido, accaloramento, ecc., e non già dal giorno, in cui si sono allettati, come poco esattamente da altri (1) è stato calcolato, poichè è noto che individui tifosi, e specialmente quelli che ricoverano negli Ospedali, spesso si mettono a letto quando hanno già avuto da parecchi giorni la febbre. Questo diverso criterio spiega la differenza dei risultati, in ordine alla comparsa della reazione nei giorni della 1ª settimana, fra le mie ricerche e quelle di alcuni autori francesi.

Così dalla statistica di Bensaude (2) risulta che, sopra 57 casi, la reazione è comparsa ben 21 volte nella 1ª settimana, mentre dalla mia risulta che, sopra 110 casi, è comparsa 21 volte solanto. Sia poi dalla mia che da quelle di tutti gli altri, risulta che verso la fine della 1ª settimana e il principio della 2ª settimana, la reazione appare nella grande maggioranza dei casi (77 sopra 110).

Si conclude che il suo valore, per la diagnosi precoce del tifo, è ristretto ad un piccolo numero di casi.

Quanto al rapporto fra la precocità della comparsa della reazione e la gravità della malattia, non ho potuto confermare, al pari di Widal e Thiroloix (3), Thistowitch e Epiphanoff (4), l'asserzione di Catrin (5) « che più tardiva e meno intensa è la reazione e più il prognostico è benigno ». È precisamente il contrario che si osserva nel maggior numero dei casi.

(1) Bensaude. *Le phénomène de l'agglutination des microbes et ses applications à la pathologie.* Paris, Carré éd., 1897, p. 74.

(2) Loc. cit., p. 70.

(3) Thiroloix. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Presse méd., 4 novembre '96.

(4) Presse méd., '98, p. 24.

(5) Catrin. *Sérodiagnostic et séroprognostic de la fièvre typhoïde.* Presse méd., '96, n. 85, p. CCCLXXXI.

Nello specchietto a pag. 514 si vede, sopra 9 casi di tifo leggero, registrata ben tre volte la reazione nella 1ª settimana. Si aggiunga che dalle osservazioni di Bensaude e di altri risulta, che in casi gravi la reazione si è presentata a decorso avanzato della malattia perfino nel 30º, 35º giorno.

In 40 di questi casi ho studiato la curva del potere agglutinante in rapporto all'andamento della malattia. Courmont da numerose osservazioni fatte con quest'indirizzo (1) si era creduto autorizzato a formulare le seguenti conclusioni prognostiche:

*a*) Nelle forme semplici il potere agglutinante si eleva rapidamente, raggiunge il massimo verso la fine del periodo della più alta temperatura, e poi discende;

*b*) Nelle forme gravi il potere agglutinante è poco elevato, la curva oscillante, precocemente discendente. Quando la curva del potere agglutinante si abbassa prima di quella della temperatura, il prognostico è cattivo;

*c*) Una reazione ritardata è di cattiva prognosi, perchè o indica una forma grave, o la probabilità di ricadute dopo una forma leggera.

Queste proposizioni di Courmont per un buon numero dei miei 40 casi risultano vere: ma non per tutti. In due osservazioni (XXX e XXII) c'erano le condizioni delle due ultime proposizioni di Courmont, eppure non si trattava di casi gravi e tanto meno a ricadute.

La XII osservazione è fatta da un caso mortale, nel quale il potere agglutinante si è mantenuto elevato fino a pochi giorni prima della morte.

Del resto non è difficile intendere che la misura del potere agglutinante non può bastare, essa sola, in tutti i casi di tifo, a formulare una prognosi della malattia: che, in altre parole, la sieroprognosi del tifo non può avere un valore generale, come la sierodiagnosi.

La curva del potere agglutinante ci potrà indicare il grado di reazione dell'organismo all'infezione, ma non ci darà la misura della quantità e della virulenza dei materiali tossici versati dall'agente patogeno, non ci darà la misura della resistenza degli elementi cellulari, non quella degli accidenti speciali proprî alla sede del processo morboso, e non infine di tutte le possibili complicazioni (pulmoniti, nefriti, ecc.), dovute ad altri germi: tutti elementi che hanno la loro proporzionale importanza nello stabilire il giudizio prognostico sull'andamento di una malattia.

La sieroprognosi del tifo ha dunque un valore limitato.

Esposte così le conclusioni, che era lecito trarre dall'esame dei 150 casi con reazione di Widal positiva, sia in ordine alla data della comparsa della reazione che alla curva del potere agglutinante, non mi resta che descrivere in modo particolareggiato alcuni casi di speciale importanza, che aggrupperò nel seguente modo.

---

(1) Courmont. Thèse de Lyon, 9 giugno '97.

## § 1. — *Importanza della reazione di Widal come sintoma unico in un periodo della malattia.*

Fra le molte osservazioni scelgo la seguente:

Cristina A. (Ospedale San Giovanni, sala Folchi) di 38 anni, domestica, il giorno 6 ottobre 1897, è presa da febbre, e dà segni di alterazione mentale: esce di casa, e per due giorni non se ne hanno notizie.

Il giorno 8 è trovata per terra, nelle vicinanze di Monte Mario, e viene trasportata a San Giovanni.

È delirante, con febbre a 40: il medico di guardia sospettando un'infezione malarica, inietta due grammi di chinina. Allogata nella sala Maggiorani è sottoposta ad un esame diligente.

L'esame del sangue, ripetuto più volte, è negativo dal punto di vista della malaria: l'esame obiettivo dell'inferma è negativo per qualunque affezione del petto e del cuore: l'addome è trattabile; non meteorimo, non roseola, milza un po' ingrandita. La temperatura il giorno 10 oscilla intorno a 38°: il giorno 11 si abbassa a 36. 9 e fino alla sera del 12 si mantiene al di sotto di 37. Continua il delirio con eccitamento maniaco, per cui si è costretti ad una cintura di sicurezza. Si ripete l'esame del sangue e l'esame obbiettivo con l'istesso risultato.

La sera del 12 la temperatura comincia a risalire: si sospetta un'infezione tifosa e si ricerca la reazione di Widal, la quale dà risultato positivo nella proporzione 1:25. La temperatura sale gradatamente, e il giorno 18 raggiunge 39°. Compaiono le papule cutanee, la diarrea caratteristica. Il giorno 26 cessa il delirio: il 30 si manifesta una forte enterorragia, e dopo pochi giorni l'inferma muore.

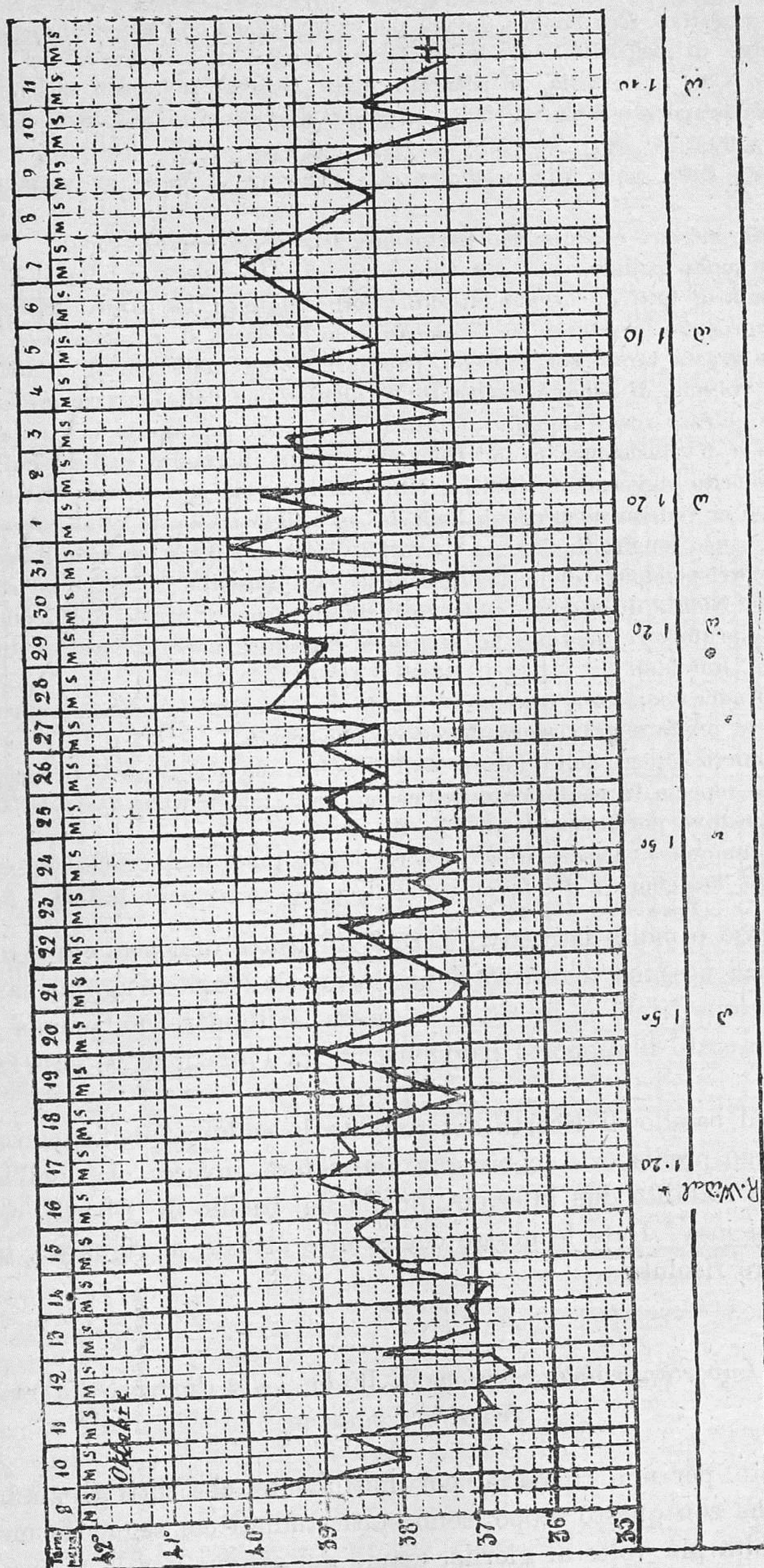
All'autossia si trovarono numerose ulcere nell'ultimo tratto dell'ileo e nel principio del colon, le quali presentavano gli speciali caratteri macro- e microscopici dell'ulcera tifosa. Le culture fatte da esse e dalla milza dettero il bacillo di Eberth. Queste ulcere erano a grado diverso di sviluppo, alcune risultando più antiche per essere in atto o già compiuto il lavorìo di riparazione; altre più recenti perchè tuttora allo stadio di ulcerazione.

## § 2. — *Importanza della reazione di Widal come sintoma unico in tutto il decorso della malattia.*

A. M. (Ospedale Santo Spirito, sala Lancisi) di 18 anni, racconta di essere malato da tre giorni con febbre continua. Non ha sofferto prima infezione tifosa. Esaminato al momento dell'ingresso nell'ospedale (15 dicembre) presenta: stato generale un po' anemico; nulla all'apparato respiratorio; al cuore, un rumore anemico in primo tempo: polso frequente 130-140 pulsazioni, leggera dolenzia alla fossa ileocecale, ma non meteorismo, non diarrea, non tumore di milza, non papule cutanee: assenza di albumina nelle urine.

Il giorno 16 la temperatura oscilla intorno ai 38°: il 17 cade a 36°. Date le condizioni anemiche e lo stato febbrile, si ritiene opportuno fare preparati colorati dal sangue, che fanno vedere: molte cellule bianche polinucleate, e punte cellule eosinofile, spiccata poichilocitosi, qualche megaloblasto. Il giorno 17 l'infermo perde involontariamente feci ed urine: si accentua lo stato anemico, la dispnea, la tachicardia, e il 22 muore dopo 7 giorni di degenza nell'ospedale e 10 di malattia.

In quest'individuo, fin dal primo giorno, fu ricercata la reazione Widal, non perchè sospettassi un'infezione tifosa — mancavano tutti i sintomi di questa — ma perchè volevo



assicurarmi, se, in un caso, che avevo diagnosticato di anemia grave, il risultato della ricerca fosse negativo. Era l'epoca, in cui per convincermi dell'importanza diagnostica della reazione, facevo, di proposito, ricerche anche col sangue di pazienti affetti dalle più svariate malattie. Con meraviglia, il risultato della ricerca, nel caso speciale, non solo fu positivo ma in proporzione alta (1 : 50) e il potere agglutinante si elevò nei giorni consecutivi fino 1 : 100.

Per questo fatto potei diagnosticare che l'anemia si fosse sviluppata nel corso di un tifo.

Credo utile riferire con qualche particolare il reperto necroscopico.

Cadavere molto pallido, con notevole emaciazione: colorito della pelle leggermente itterico. Anemia di tutti gli organi interni. Cuore dilatato: le pareti delle cavità ventricolari sono ingrossate, e attraverso l'endocardio si discerne il caratteristico aspetto della degenerazione grassa tanto nei muscoli papillari, come nelle pareti ventricolari. Fegato aumentato di volume, di aspetto variegato: si distinguono delle chiazze gialle alquanto sollevate e delle chiazze rosse alquanto depresse. Milza non ingrandita, con capsula tesa, color feccia di vino e di consistenza molle. Reni, di volume normale, pallidissimi: la sostanza corticale di colorito leggermente itterico. Nulla di notevole nel grosso intestino e nel digiuno. Nell'ileo si vedono ulcerazioni limitate all'ultimo tratto, le quali si estendono principalmente in senso longitudinale, con i bordi e il fondo puliti e senza infiltrazione attorno; la sierosa in corrispondenza delle ulcere è di aspetto normale. Le glandule retroperitoneali non ingrandite. Niente di speciale nelle vie urinarie e negli organi del collo. Il midollo delle ossa lunghe (femore) in tutta la estensione presenta l'aspetto caratteristico di gelatina di lampone (im. linfoide).

All'esame microscopico, a fresco, del fegato si trova che la massima parte delle cellule epatiche sono in preda a gravissima degenerazione grassa.

L'esame microscopico delle ulcere dell'intestino, dette il reperto proprio delle ulcere tifose; e questo reperto fu confermato dell'esame batteriologico che, fatto dalla milza e dalle ulcere, riuscì positivo per il bacillo di Eberth.

Diagnosi anatomica. Ulcere tifose deterse dell'ultimo tratto dell'ileo; anemia: degenerazione grassa del cuore e del fegato: midollo delle ossa lunghe linfoide: ittero.

Questo caso è molto istruttivo, perchè anzitutto dimostra come un tifo possa decorrere senza nessuna manifestazione, tranne la reazione agglutinante, e come, mentre l'infezione tifosa è in atto, si possa sviluppare un'anemia perniciosa. Quale sarebbe stato il rapporto patogenetico fra l'infezione tifosa e l'anemia perniciosa?

Avrebbe il bacillo di Eberth determinato lo sviluppo dell'anemia perniciosa in un individuo predisposto, o bisogna ammettere, invece, che nell'istesso individuo si siano stabilite due infezioni, quella da bacillo di Eberth, e l'altra dell'anemia perniciosa? Date le nostre conoscenze attuali, al riguardo, la quistione non può essere risoluta.

### § 3. — *Importanza della reazione di Widal nella diagnosi differenziale fra tifo e malaria.*

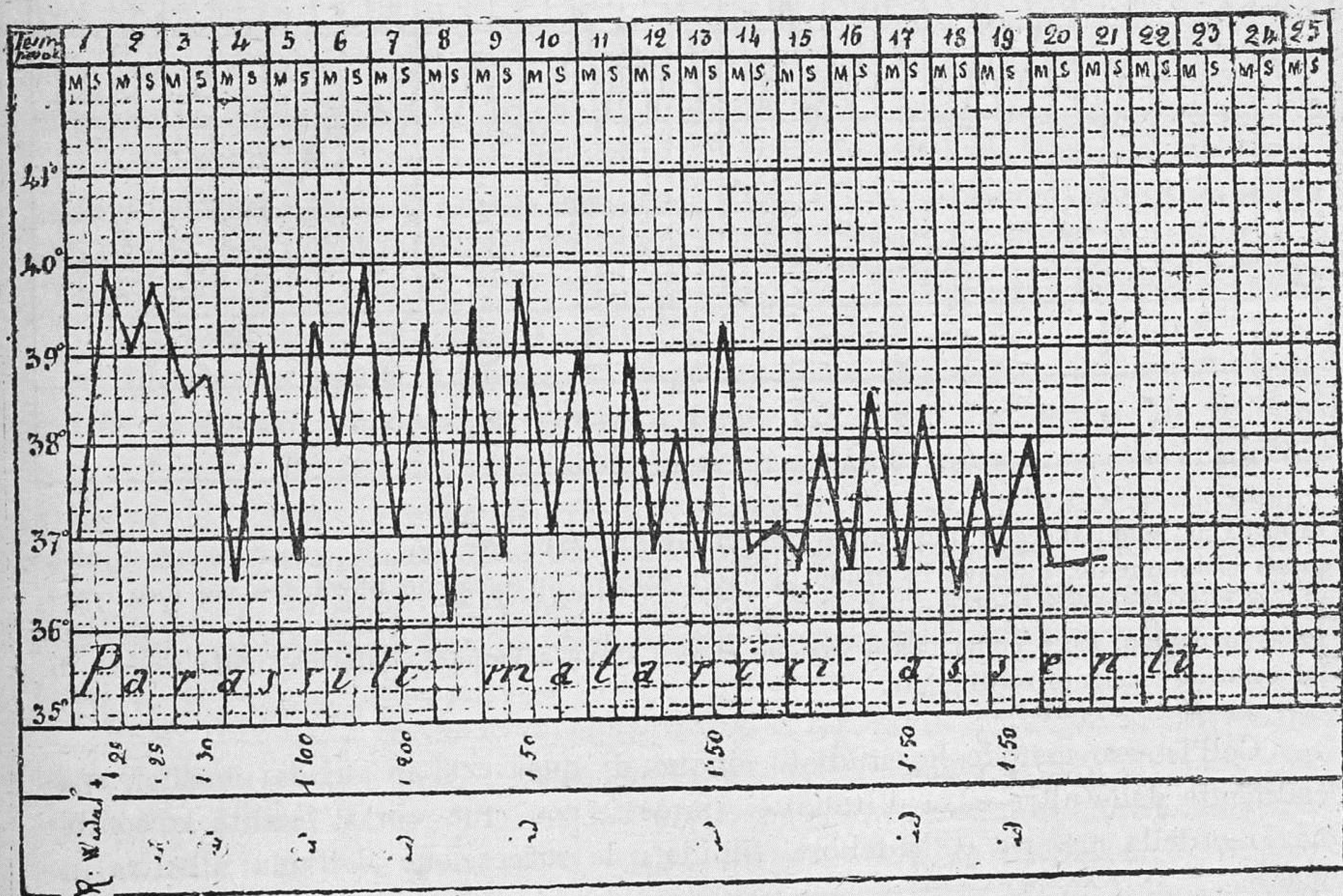
Dirò subito, per non ripetermi poi inutilmente, che tutti gli ammalati sottoposti a ricerche con questo scopo, sono stati studiati col seguente metodo. Ogni giorno e talvolta più volte al giorno, esame del sangue per la ricerca dei parassiti malarici: ogni due o tre giorni ricerca della reazione di Widal: qualche

volta, quando l'ho creduto necessario, specialmente per accertarmi dell'esistenza o no dell'infezione malarica, puntura della milza ed esame microscopico del sangue estratto.

Ho potuto così studiare completamente parecchi casi (1897 Ospedale S. Spirito, sala Benedettina) di tifo con un tipo di febbre intermittente, i quali per le speciali circostanze si prestavano a confusione diagnostica. Scelgo due dei più caratteristici.

Raccontavano di esser malati da 5-8 giorni con febbre, ma non sapevano dire se continua, intermittente. Avevano sofferto per il passato l'infezione malarica e presentemente venivano da luogo malarico.

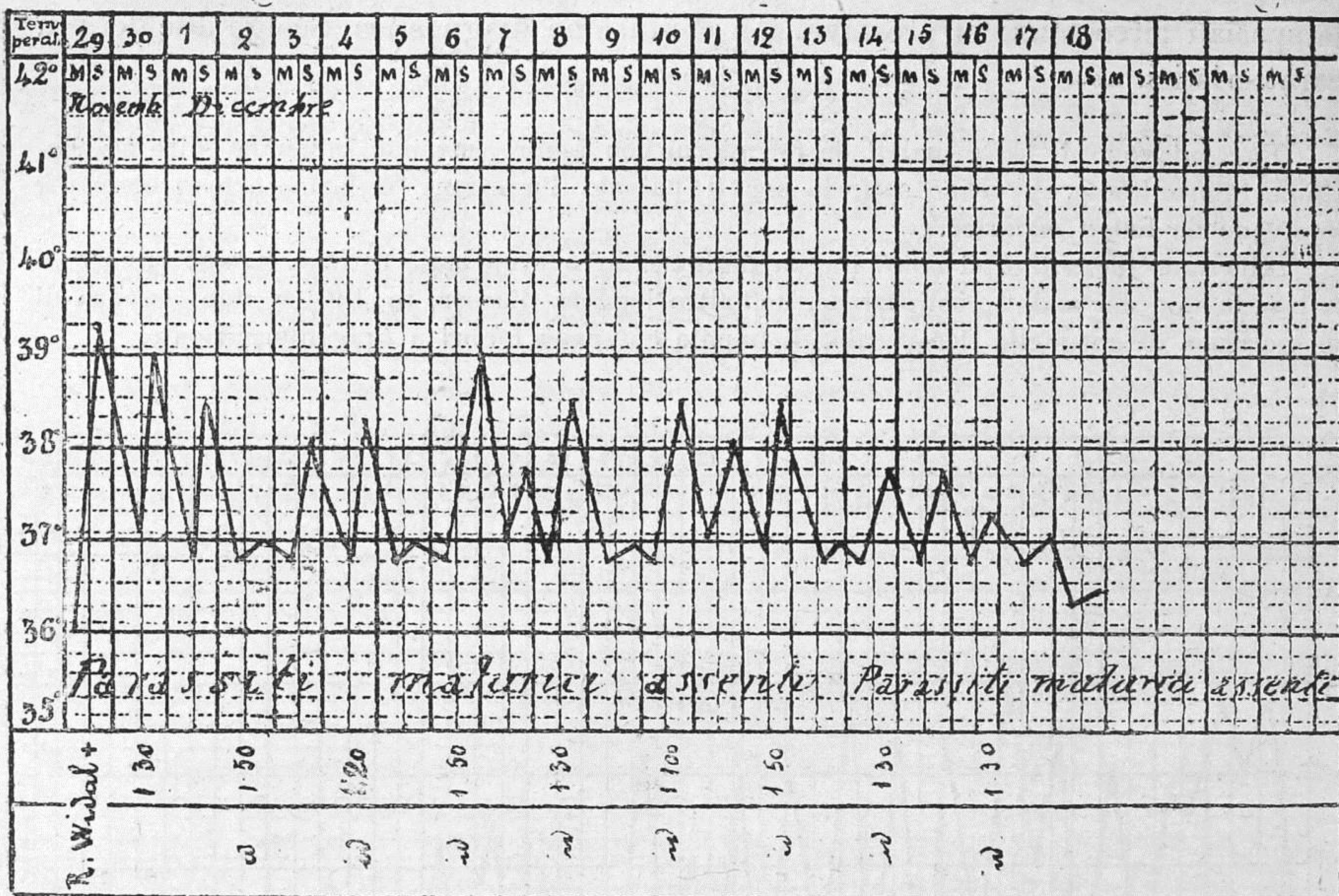
All'esame obbiettivo si notò: lingua pulita, catarro bronchiale diffuso, grosso tumore di milza, in uno dei malati costipazione, nell'altro leggera diarrea, in tutti e due assenza di meteorismo, di gorgoglio ileo-cecale, di papule cutanee: febbri a tipo intermittente.




Con questi dati: provenienza da luogo di malaria, febbre quotidiana intermittente, grosso tumore di milza, la cosa più ovvia era di pensare ad un'infezione malarica. Ma l'assenza costante dei parassiti malarici e la presenza della reazione di Widal in modo netto e sicuro, mi autorizzavano a formulare la diagnosi di tifo addominale.

Gli è vero però che, se la conferma della diagnosi mi venne solo dal duplice esame microscopico, il sospetto che questi casi non fossero d'infezione malarica, ma tifosa, si era ingenerato nell'animo mio già da un attento esame clinico. Il tipo della febbre era intermittente quotidiano, ma gli accessi febbrili non erano mai preceduti da brivido, senso di malessere, nè seguiti, alla loro caduta, da sudore più o meno profuso, e si badi che la temperatura durante gli stessi da 37° si elevava fino a 39°, 40°. Interrogati questi infermi sulla

durata dell'accesso, il più delle volte non sapevano rispondere, nè quando era cominciato, nè quando era finito: mentre è a tutti noto quanto più precise siano le risposte di un malarico a simili interrogazioni: si aggiunga, che gli accessi si avveravano costantemente nelle ore pomeridiane. Le urine di questi infermi presentavano sempre un colore giallo chiaro, ora limpide ed ora torbide, e non mai quel color rosso-scuro dovuto all'abbondanza della




uroeritrina come succede delle urine dei malarici. Certo, nessuno di questi segni clinici, preso isolatamente, metteva in grado di diagnosticare un'infezione tifosa, ma nel loro complesso autorizzavano fondatamente il sospetto che quest'infezione e non quella da malaria fosse in campo. Ecco come l'osservazione clinica trova armonica conferma nella ricerca di laboratorio cosciente e diligente.

Coll'istesso metodo ho studiato cinque di quei casi in cui dai medici, specialmente delle altre città d'Italia, si ammette con una certa facilità la combinazione della malaria colla febbre tifoide o la successione dell'una all'altra infezione.

Oggi non è più chi creda alla febbre tifo-malarica secondo il concetto di Woodword (1) cioè di un'entità morbosa a sè risultante dalla fusione o proporzionalità dell'infezione malarica e della tifosa, dopo le opposizioni e le critiche di Smart, Da Costa (2) e della Clinica di Roma (3). Gli stessi Kelsch e Kiener, che a questa concezione clinica vollero dare una base anatomica, non poterono

(1) Woodword. *Typhomalarial fever is it a special type of fever?* Phil. 1876.
(2) Diagnostica medica. Ed. ital., vol. II, pag. 161.
(3) V. Ascoli. *L'esame del sangue nella malaria.* Bull. Soc. Lancis., 1892.

addurre in appoggio di essa che cinque casi, nei quali la diagnosi di malaria era fondata sull'esistenza di melanemia e melanosi e la diagnosi di tifo sul semplice rigonfiamento delle glandule del Peyer. Ora oggi è a tutti noto che la melamenia e la melanosi non provano che la malaria sia in atto; e il rigonfiamento delle glandule del Peyer è tutt'altro che patognomonico del tifo, nel quale solo l'ulcera con gli speciali caratteri macro- e microscopici e il reperto batteriologico possano fornire criteri sicuri per la diagnosi. Ma se il concetto clinico della proporzionalità delle due infezioni è sfatato, se le prove addotte in appoggio si sono mostrate insufficienti, non è perciò distrutta la possibilità, che nell'istesso individuo e nell'istesso momento possano coesistere i due parassiti, quello della malaria e l'altro del tifo. Infatti le osservazioni di VINCENT (1), OSLER, THOMPSON, per quanto eccezionali, hanno messo fuori dubbio la possibilità della duplice infezione. Da noi, in Italia, non esistono osservazioni simili: le ricerche fatte nella Clinica di Roma, con questo scopo, hanno avuto sempre risultato negativo. Nei vari ospedali, dove si hanno numerosi casi dell'una e dell'altra infezione, non una sola volta, dopo che si pratica l'esame del sangue, è stata provata la coesistenza della malaria colla tifoide (ASCOLI) (2).

I professori MARCHIAFAVA, BASTIANELLI, BIGNAMI, DIONISI, hanno avuto occasione di sezionare tifosi, in cui era ben evidente una melanosi recente, ma in cui non si trovavano parassiti malarici. E le mie ricerche collimano con tutte queste precedenti: non mi è riuscito mai di poter constatare nell' istesso individuo la reazione di WIDAL e il parassita della malaria.

Abbastanza frequente invece è l'osservare come all'infezione tifosa succeda quella da malaria, o viceversa questa a quella. Io stesso più sopra ho riferito alcuni casi di tifo con febbre intermittente in soggetti provenienti da luogo di malaria, dove precedentemente avevano subito l'infezione locale, ed ho accennato ai reperti necroscopici di tifosi con melanosi recente, fra i quali merita speciale ricordo il caso descritto da ASCOLI (3), perchè in vita fu diagnosticata la malaria, che aveva preceduto il tifo, per mezzo della ricerca dei parassiti riuscita positiva.

Fuori d'Italia, il LAVERAN (4) ebbe perfino la fortunata combinazione di vedere alcuni soldati entrati nell'ospedale per febbre intermittente malarica, essere colti da febbre tifoide, mentre altri soldati erano nelle sale infermi di questa malattia. La febbre tifoide fece il suo corso regolare terminando colla guarigione, e l'autore notò che i parassiti malarici, che durante il corso dell' infezione tifoide erano scomparsi, tornavano a comparire durante la convalescenza, se gli ammalati facevano una ricaduta di febbre intermittente.

---

(1) VINCENT. *La symptomatologie de la fièvre typhopalustre*. Rif. nel Bull. Acc. de Méd., n. 31, 1895, § 421.

(2) V. ASCOLI. *Sull'utilità dell'esame del sangue nella malaria*. Bull. Ac. Lancisiana. 1892, pag. 65.

(3) V. ASCOLI. loc. cit. p. 70.

(4) LAVERAN. *Traité des fièvres palustres*, pag. 180.

Ma di queste osservazioni del Laveran non bisogna abusare generalizzandole con troppa facilità. E mi spiego.

Non tutte le volte che in individui tifosi, provenienti da luogo di malaria, ove abbiano contratto precedentemente o no l'infezione locale, vedremo succe-

dere alla febbre continua una febbre intermittente di più o meno lunga durata, saremo per ciò soltanto condotti a diagnosticare questa come febbre di natura malarica insorta dopo l'infezione tifosa: perchè bisogna ricordare che il periodo anfibolo del tifo, in cui la febbre ha spesso carattere intermittente, si può prolungare per 15, 30, 40 giorni e più. La diagnosi della natura di questo periodo febbrile sarà stabilita basandosi sul risultato della ricerca dei parassiti malarici e della reazione di Widal.

Sotto questo punto di vista i miei cinque casi sono molto dimostrativi. Erano individui provenienti da luogo di malaria, ove negli anni precedenti avevano sofferto l'infezione del luogo; ma non risultava che avessero sofferto il tifo.

Durante i primi 20-25 giorni di degenza nell'ospedale hanno presentato febbre continua e tutti i principali sintomi dell'infezione ebertiana: tumore di milza, roseola, diarrea, ecc. La conferma della diagnosi di tifo fu data dal reperto batteriologico positivo ottenuto in tre casi dalle fecce, nel quarto dalle urine e nel quinto dall'eruzione cutanea di maculo-papule venuta fuori in grande copia.

Trascorsi i 20 25 giorni di febbre continua si è stabilita una febbre intermittente quotidiana irregolare, la quale in tre è durata 16, 25, 30 giorni e in due 35, 45 giorni. In questi due ultimi si è aggiunto uno stato anemico notevolmente pronunziato, il quale non è scomparso che molto tempo dopo la cessazione della febbre.

In tutti cinque questi soggetti e durante il periodo della febbre continua e durante il periodo della febbre intermittente ho ricercato nel sangue periferico e in due nel sangue della milza i parassiti malarici. Il risultato di queste indagini è stato negativo. Ogni due giorni ho praticato la reazione di Widal, e questa, come risulta dall'annessa tabella, comparsa già nel 3° giorno della febbre continua, si è mantenuta spiccatamente elevata anche durante la febbre intermittente.

Debbo quindi ritenere con certezza che questo lungo periodo febbrile intermittente non dipendeva da infezione palustre; ma non posso con eguale certezza affermare che fosse legato esclusivamente all'azione del bacillo del tifo, potendosi da altri, e giustamente, invocare quella dei comuni piogeni intestinali. Certo però il bacillo di Eberth doveva spiegare la sua influenza anche in questo periodo, come lo dimostra la curva del potere agglutinante, la quale non solo si mantiene, ma, durante lo stesso, raggiunge un livello più alto che nel periodo della febbre continua. Resterebbe a vedere fino a che punto altri batteri abbiano associato la propria azione a quella del tifo.

Dallo studio di questi reciproci rapporti etiologici fra tifo e malaria debbo concludere:

*a*) La possibilità della coesistenza della malaria e del tifo, nell'istesso soggetto, è un fatto dimostrato all'estero (Vincent, Osler, Thompson), ma non da noi. Se, come è probabile, anche presso di noi questa dimostrazione sarà data, non potrà rappresentare che l'eccezione.

*b*) Con relativa frequenza si può vedere all'infezione malarica succedere l'infezione tifica, o questa a quella, o immediatamente o a breve scadenza.

c) In soggetti già malarici o provenienti semplicemente da luogo di malaria, una febbre intermittente cominciata come tale o succeduta ad una febbre continua, può dipendere, in alcuni casi, dall'infezione tifosa, come si prova coll'assenza dei parassiti malarici e la presenza della reazione di Widal.

***

Nel fare queste ricerche ematologiche mi è accaduto di trovare, in alcuni tifosi, un singolare reperto, che, nella diagnosi differenziale, poteva essere sorgente di grave errore. In due casi gravi, dei quali uno mortale, a decorso avanzato della malattia, le emazie presentavano nel loro interno una quantità notevole di forme, che avevano la più grande analogia con quelle anulari dei parassiti estivo-autunnali. Nei campi microscopici più ricchi se ne contavano da 3 a 7: nell'interno dell'emazia da una o due. Erano costituite da un blocchetto centrale di sostanza protoplasmatica dell'istesso colore del globulo, circondata da una zona di sostanza ialina. Seguendole lungamente al microscopio, si vedevano cambiare posizione in senso verticale od orizzontale, ma non subir mai quegli spiccati cambiamenti di forma com'è proprio dei parassiti malarici, che dalla forma ad anello passano a quella di disco, durante la quale emettono i così detti pseudopodi. Questi corpicciuoli erano già stati osservati e descritti (1), con mirabile esattezza, dall'ANTOLISEI. Egli li riscontrò in casi di tubercolosi, di pulmonite, di meningite e di tifo; li differenziò bene dalle vere forme malariche: e li descrisse sotto due tipi: forme a *navicella*, più frequenti nei pulmonitici, tubercolosi; forme ad *anello*, ch'egli studiò in un caso di tifo. In questo caso anzi confessa, che rimase in dubbio, se si trovasse di fronte ad una infezione mista di tifo e malaria, e che solo ulteriori esami del sangue gli permisero di escludere la malaria. Che cosa di preciso siano queste forme, nè io nè altri, credo, possa dire. Possiamo solo affermare con certezza: che non sono vacuoli, come risulta chiaro dalla descrizione che ne ho data, e che non sono parassiti malarici. Da questi si distinguono: *a*) perchè non assumono mai la forma a disco; *b*) perchè trattati coi comuni mezzi di colorazione dei parassiti malarici, compreso il metodo di Romanowski, restano incolori.

## III. — OBBIEZIONI ALL'IMPORTANZA DIAGNOSTICA DELLA REAZIONE DI WIDAL.

### 1ª. *In molti casi di tifo manca la reazione di Widal.*

Ho già parlato delle mie osservazioni personali a questo proposito, e credo inutile tornarvi sopra. Ricorderò solo come debbono essere interpretate. Nei 4 casi mortali, che si aggiungono ai 4 di VAULAIR, BERGHINTZ, SCHUMACHER, FISCHER, la reazione agglutinante è mancata, perchè l'enzima batteriolitico non

(1) ANTOLISEI. *Sulla fase di maggiore importanza diagnostica del parassita della malaria*, Gazz. Ospit. 1889, n. 77, p. 67.

si è versato in quantità sufficiente per debole reazione da parte dell'organismo: e negli altri 6 perchè, pur non potendo precisare la vera natura della malattia, si poteva escluder l'infezione tifosa. Gli 8 casi mortali non ci lasciano alcun dubbio sulla vera natura della malattia, perchè di essi abbiamo il reperto necroscopico e batteriologico. Ma possiamo dire altrettanto dei casi non mortali, comunicati dagli altri autori, e nei quali la detta reazione non si sarebbe trovata?

Solo ad una condizione questi casi ci potrebbero offrire la garanzia di una diagnosi esatta e sarebbe che per ciascuno di essi esistesse l'esame batteriologico. Invece con questo rigore di osservazione solo un caso è stato studiato ed è quello di Widal e Achard. Trattavasi di un'infezione ebertiana, la cui natura fu stabilita colla cultura del bacillo fatta dal sangue della milza. Durante il primo attacco di febbre e durante i successivi (era un'infezione a ricadute), e durante la convalescenza non una sola volta fu trovata la reazione di Widal.

Nei casi comunicati dagli altri autori la diagnosi è fondata o sulla sintomatologia o sul criterio epidemiologico, i quali il più delle volte non possono darci la certezza della diagnosi. Per queste ragioni non hanno valore le osservazioni di Vaulair (1), Stadelmann (2). Si aggiunga che in alcuni casi il risultato negativo è dovuto a incompletezza d'indagine, perchè la reazione è stata ricercata una volta sola.

2ª. *La reazione di Widal si ha con siero di altre malattie, che non sono il tifo*

Qui bisogna distinguere. Per il passato qualche errore può essere nato, specialmente per le infezioni da coli e da tifo-simili, la cui affinità col bacillo di Eberth si rivela anche in questo, che il siero dei malati delle rispettive infezioni ha un debole potere agglutinante sulle culture di tifo (1 : 10).

È da ricordare, in questa categoria, specialmente il bacillo della psittacosi o bacillo di Nocard.

Ma oggi che la sierodiagnosi si pratica in proporzioni non inferiori a 1 : 20 (io fin da tre anni fa ho ricercato nella proporzione da 1 : 20 a 1 : 50), questa sorgente di errore è eliminata.

Più seria considerazione meritano quei casi di altre malattie, che non siano suddette, e nelle quali dagli autori si sarebbe trovata la reazione agglutinante. Il caso più completamente studiato, a questo proposito, e che sembra inattaccabile è il caso di Ordt (3).

Un individuo, che prima non aveva sofferto il tifo, muore col quadro clinico di una meningite acuta cerebro-spinale, dopo aver presentato la reazione agglutinante ben netta 1 : 40. All'autossia si trova un'endocardite ulcerosa e una meningite cerebro-spinale: mancano lesioni tifose: le culture degli organi dànno

(1) Acad. de Méd. Belg. Séance 26 dec. 1896.
(2) B. Societé Méd. Int. Séance 12 ap. 1897.
(3) Ordt. Münch. Med. Wochenschr., 1897, n. 13, p. 327.

lo pneumococco e un bacillo, che si lascia agglutinare dal siero dei tifosi. Ebbene anche in questo caso, che, ripeto, è il meglio studiato e che perciò ha un valore positivo, non sappiamo fino a che punto la presenza di quello speciale bacillo abbia avuto importanza nella produzione del fenomeno.

Ferrand e Theoari (1) pubblicarono un caso di setticemia streptococcica con reazione agglutinante, senza bacillo del tifo negli organi. Questa osservazione ha due difetti: non è stato dosato il potere agglutinante; e le culture di tifo, per la ricerca della reazione, fatte allo stato nascente, riuscirono, per confessione dello stesso Theoari, inquinate.

La pubblicazione di Jez (2), che pure levò tanto rumore, è piena d'inesattezze. Si tratta di un caso di tubercolosi miliare, con reazione agglutinante positiva, in cui alla necroscopia si riscontrò una meningite tubercolare, una tubercolosi degli apici pulmonari e una nefrite parenchimatosa cronica. Orbene l'autore si servì per la ricerca della reazione, del siero ottenuto con un vescicante, e non dice se le culture di tifo, alle quali mescolò questo siero, si mantennero pure, non misurò il potere agglutinante, trascurò di fare culture dagli organi; eppure non ignorava che l'infezione ebertiana e quella tubercolare possono coesistere nell'istesso soggetto: parla delle condizioni anatomo-patologiche dei vari organi e tace su quelle dell'intestino e infine cita il Breuer come uno degli oppositori della reazione Widal, mentre è stato il primo fra i tedeschi a metterne in luce l'importanza con largo contributo di osservazioni.

Gasser (3) col sangue di due pulmonitici ottenne la reazione agglutinante, ma confessa che ebbe il sospetto che i suoi ammalati avessero sofferto poco prima un'infezione tifoidea!

Kasel e Mann (4) analogamente in due pulmonitici constatarono una volta la reazione agglutinante - 1:50 - ma nei giorni consecutivi il risultato dell'indagine fu negativo!

A proposito di questi casi di pulmoniti con presenza della reazione di Widal, credo necessario accennare ad una mia recente osservazione fatta nell'Ospedale di San Giovanni, la quale dimostrerà chiaramente quanto in alcune circostanze possa riuscir difficile la giusta interpretazione dei rapporti fra la reazione e la malattia in corso.

C. Ag., di anni 20 (sala Puccinotti, 26), è malata da quindici giorni con febbre continua e diarrea. Il 1° marzo, giorno in cui è ammessa all'ospedale, si riscontra all'esame obiettivo: sensorio ottuso, lingua giallo sporco con bordi arrossati, scariche diarroiche frequenti da 5 a 6 al giorno; papule cutanee e qualche petecchia sul petto e sull'addome: catarro bronchiale diffuso: tumore di milza non ben apprezzabile per il notevole meteorismo: niente di speciale da parte del cuore e dell'apparecchio genitourinario. Si fa la prova della reazione

(1) Ferrand et Theoari. Soc. Méd. des Hôp., séance 29 janv. 1897. Semaine méd. 1897, p. 30.
(2) Jez. Wien. med. Wochens., 1897, n. 3, p. 98.
(3) Soc. méd. des Hôp. 25 juil. 1897.
(4) Kasel u. Mann. Münch. Med. Wochenschr., 1899, n. 18.

di Widal, che riesce positiva 1:50; da una della papule si fanno culture e si ottiene il bacillo di Eberth (metodo di Nehfeld). Al quinto giorno di degenza all'ospedale, compare un'ottusità alla base del pulmone destro, ed ivi all'ascoltazione si sentono numerosi rantoli crepitanti; nei giorni successivi l'ottusità si estende in alto fino alla spina della scapola; compare il soffio bronchiale.

In corrispondenza della zona di maggiore ottusità fo una puntura del pulmone, e il sangue estratto semino in svariati terreni culturali: le culture restano sterili: fo una seconda puntura e questa volta ottengo culture tipiche di diplococco di Fränkel. I fatti pulmonari sono rimasti immutati per circa 30 giorni e poi lentamente hanno cominciato a risolvere. Colla comparsa dei fatti della pulmonite, ed è qui che richiamo l'attenzione del lettore, tutti i sintomi propri dell'infezione tifosa — fenomeni cerebrali, roseola, meteorismo, diarrea, ecc. — si sono dileguati, sicchè tra il settimo e l'ottavo giorno dall'ingresso nell'ospedale non si poteva constatare altro, all'esame obiettivo, che la pulmonite lobare. Or bene, se per poco supponiamo che in questo momento l'inferma si fosse presentata all'ospedale, probabilmente il medico non avrebbe diagnosticata che la pulmonite, e se seguitiamo a supporre, che questo medico, volendo sincerarsi se in un caso di pulmonite la reazione di Widal fosse assente, avesse fatta la ricerca sierodiagnostica, trovandola, contro la sua aspettativa, positiva, che cosa avrebbe dovuto concludere? Contro l'importanza diagnostica della reazione di Widal.

Ultimamente il capitano MENNELLA (1) ha pubblicato otto casi d'infezione malarica, nei quali egli avrebbe constatata la presenza della reazione agglutinante. In verità, questa comunicazione contiene molte cose strane. L'autore ha avuto tempo e modo di eseguire la ricerca della reazione agglutinante, per cui si richiedono culture, termostato, portaoggetti cavo, microscopio, ecc., e non ha poi avuto nè tempo nè modo di fare l'esame del sangue per la ricerca dei parassiti della malaria: eppure questo esame non richiedeva che il microscopio e due vetrini! Non basta. Otto casi di malaria, e di quella grave, sono guariti con una o due iniezioni di un grammo di chinina; quando invece sappiamo, che queste forme d'infezione malarica resistono a parecchie e generose iniezioni di chinino! Debbo concludere che o questi casi erano, cosa strana, realmente di malaria, ed allora l'autore avrebbe trovato la reazione dove non esisteva; o erano casi di tifo e questi casi, cosa più strana, sarebbero abortiti con una o due iniezioni di chinina!

Io ho ricercato la reazione, con risultato negativo, in proporzione non inferiore a 1 : 20, nei seguenti casi:

| | |
|---|---|
| Reumatismo artic. acuto | 2 |
| Infezione malarica | 20 |
| Morva | 2 |
| Tubercolosi pulm. acuta | 4 |
| Dissenteria | 10 |

(1) MENNELLA. *La sierodiagnosi del tifo.* Supplemento al Policlin. Anno VI, n. 16.

| | |
|---|---|
| Bronchite acuta | 10 |
| Broncopulmonite | 2 |
| Pulmonite fibrinosa | 4 |
| Asma bronchiale | 2 |
| Tubercolosi pulm. cronica | 3 |
| Catarro intestinale acuto febbrile | 10 |
| Catarro intestinale acuto non febbrile | 5 |
| Appendicite | 2 |
| Ittero catarrale | 1 |
| Ittero da calcolosi | 2 |
| Ascesso epatico da calcolosi | 4 |
| Ascesso epatico da dissenteria | 1 |

***

3ª *La reazione di Widal non è utilizzabile per la diagnosi perchè spesso compare troppo tardi.*

Che vi siano casi in cui la comparsa della reazione è notevolmeute ritardata (21°-29° giorno, apiressia, ecc.), era già noto per le osservazioni di Achard (1), Thoinot, Cavasse (2), Debove, Mathieu (3), Achard, Beusaude (4). Io sopra 160 casi ho visto presentarsi la reazione dieci volte nella terza settimana, due volte quando la febbre era già caduta. Però nella grandissima maggioranza dei casi, come abbiamo già detto, compare verso la fine del primo o nel corso del secondo settenario, ed in parecchi casi fin dal 2°-3° giorno (Bensaude) (5).

Toglier quindi ogni importanza diagnostica alla reazione sol perchè da una parte ristretto è il numero dei casi in cui compare fin dal 2°-3° giorno, e dall'altra perchè la sua comparsa, in qualche caso, è molto ritardata, non mi pare giusto. La proposizione va messa in questi altri termini: la reazione di Widal è utilizzabile per la diagnosi precoce del tifo soltanto in pochi casi.

## CONCLUSIONI.

1ª La reazione di Widal resta tuttora, per la diagnosi del tifo, il mezzo pratico migliore che la microbiologia clinica possiede.

2ª Ricercata una o più volte nel corso della malattia, si trova sempre nei casi di tifo sicuramente provati e non mortali.

3ª In alcuni casi mortali manca.

(1) Achard. Soc. Méd. des Hôp., 9 avril 1897.
(2) Thoinot, Cavasse. Soc. Méd. des Hôp., 11 déc. 1896.
(3) Debove, Mathieu. Soc. Méd. des Hôp., 7 mai 1897.
(4) Achard, Bensaude. Soc. Méd. des Hôp., 7 mai 1897.
(5) Bensaude. Loc. cit., pag. 69.

4ª Quando il titolo della diluizione del siero è abbastanza alto (1 : 40 - 1 : 50) non si trova in altre infezioni.

5ª È utilizzabile per la diagnosi precoce del tifo in un numero ristretto di casi.

6ª La data della sua comparsa e la curva del potere agglutinante non forniscono criteri sicuri di prognosi.

---

## BIBLIOGRAFIA.


1. ACHARD. *Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Bull. Soc. Méd. des Hôp., Paris, 24 juill. 1896, XIII, p. 649-657.
2. ID. *A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Soc. Méd. des Hôp., 1896, 4 dicem.
3. ID. *Sérodiagnostic retrospectif de la fièvre typhoïde et sérodiagnostic retardé.* Soc. Méd. des Hôp., Paris, 1897, 9 aprile.
4. ID. *Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde.* Soc. Méd. des Hôp., Paris, 1897, 9 maggio.
5. ACHARD e BENSAUDE. *Sur l'agglutination des divers échantillons des bacilles d'Eberth et des bacilles paratyphiques.* Soc. biolog., 21 nov. 1896. Presse Méd., 25 nov. 1897.
6. AEWENTHAL. *Le sérum-diagnostic de la fièvre typhoïde à rechutes.* Soc. thérap. Moscou, 1897, marzo.
7. ALBARRAN et NOSNY. Congrès de Nancy, 1896, agosto.
8. ALPERS. (W. C.) et MURRAY (B. S.). *Widal's serum test applied to the study of the diagnosis of typhoïd fever by means of the blood.* J. Amer. Ass. Chicago, 1897, XXXIII, p. 241-246.
9. APPEL and THORNBURY. *A contribution to the study of diagnosis of typhoïd fever by means of the blood.* Journ. Americ. Ass. Chicago, 1897.
10. AUCHÉ et DE BOULCAUD. *Note sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Journ. de Méd. de Bordeaux, 30 ag. 1896.
11. BARTHLETT (C. J.). *Widal's serum diagnosis of typhoïd fever.* Val. M. J., N. Haven, 1896-97, III, p. 76-79.
12. BARTOSCHÉVITH (S. G.). *Application de la réaction de Widal pour la recherche des bacilles de la fièvre typhoïde dans l'eau.* Vratch. Saint-Pétersbourg, 1897, n. 2, p. 435-436.
13. BEBI. *Sierodiagnostica del tifo.* Gaz. Ospital., 1896, 20 set., n. 113.
14. BECO. *Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Ann. Soc. méd.-chir. Liège, 1896, XXXV, p. 303-308.
15. ID. *Recherches sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Bull. Ac. Royal. méd. Belg., 1896, n. 11, p. 870-871.
16. BENSAUDE. *Le phénomène de l'agglutination des microbes et ses applications à la pathologie.* Paris, Carrè éd., 1897.
17. BEREND (M.). *Blood serum diagnosis in abdominal typhus; examination after Widal.* Orvosi hetl. Budapest, 1897, XLI, pag. 52-54.
18. BIBERSTEIN. *Beiträge zur Serodiagnostik des abdominal Typhus.* Zeitschr. für Hyg. und Infectionskrank., 1898, XXVII, p. 347.

19. Biggs and Park (N). *The serum test for the diagnosis of typhoïd fever with a description of the methods followed and the health departement of New-York City.* Am. Journ. of Med. Sc. Phil., 1897, n. CXIII, p. 274-298.

20. Block. *The agglutinative action of blood serum of patients suffering from typhoïd fever.* Centbl. für inn. Med., n. 20, p. 480, 1897.

21. Blumental. *Ueber das Ausbleiben der Widal'schen Reaction.* Ver. für inn. Med. Berlin, 1897, aprile 12.

22. Bordet. *Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, principalement dans les formes frustes.* Soc. not. scienc. méd. Lyon, 1897, 15 feb.

23. Bormans. *Dell'azione agglutinante dell'urina dei tifosi sul bacillo di Eberth.* Rif. Med. 1896, v. IV, p. 279.

24. Brachen. (H. M.). *The practical application of the serum diagnosis of typhoïd fever.* New-York Med. Jour., 1897, LXV, p. 556-559.

25. Braman (J. W.). *Serodiagnosis of typhoïd fever: a study of its practical clinical value with a demonstration of the blood reactions.* New-York Med. Jour. LXV, p. 413-418.

26. Breuer. *Zur Widal'schen Serodiagnostik des abdominal Typhus.* Berl. klin. Wochen., 1896, n. 47 e 48.

27. Cabot. *Sur le sérodiagnostic de Widal.* Boston Med., 1897, 4 febbraio.

28. Catrin. *Sérodiagnostic et séroprognostic de la fièvre typhoïde.* Soc. Méd. des Hôp., 1896, 16 ott., Presse Méd., 1896, 17 ottobre.

29. Chantemesse et Ramond. *Coésistence d'une méningite tuberculeuse et de la fièvre typhoïde.* Soc. Méd. des Hôp., Paris, 1897, 18 giugno.

30. Comba. *La sierodiagnosi della febbre tifoide.* Rif. Med. 1896, n. 288-289.
Id. *Ancora della sierodiagnosi della febbre tifoide.* Gazz. Ospitali, 1897, 10 gennaio, n. 4, p. 35.

31. Courmont. *Sérodiagnostic de la fièvre thypoïde.* Soc. des scienc. méd. de Lyon, 1896, 9 dicembre.

32. Id. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Lyon méd., 1896, XXXIII, p. 55-58.

33. Id. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Lyon méd., 1897, LXXXIV, p. 51.

34. Id. *Cent cas de sérodiagnostic.* Presse méd., 1897, gen. 30, n. 9, p. 50-51.

35. Id. *Deux cent cas de fièvre typhoïde.* Soc. de biolog., 29 marzo, 1897.

36. Id. *Technique et valeur du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Progrès. méd., 1896, 12 dec.

37. Id. *Repartition de la substance agglutinante dans l'organisme des typhiques.* Soc. biol. 1897, 5 fév.

38. Id. *Repartition, formation et destruction de la substance agglutinante chez les typhiques.* Soc. biolog., 1897, 5 mars.

39. Id. *Disparition in vitro du pouvoir agglutinant des humeurs des typhiques lorsqu'on y cultive le bacille d'Eberth.* Soc. biolog., 1897, 27 mars.

40. Id. *Signification de la substance agglutinante chez les typhiques.* Thèse de Lyon, 1897.

41. Couture. *La fièvre typhoïde chez l'enfant et son sérodiagnostic.* Thèse de doct., Paris, 1897, fév. 25.

42. Craig. *On Widal's method of diagnosticating typhoid by means of blood serum.* New York med. Jour., 1897, LXV, 186-188.

43. Cruickshank. *The serodiagnostic of typhoïd fever.* Canad. Orat. Toronto, 1896, XXI, 371-376.

44. Debove. *Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde.* Soc. méd. des Hôp. Paris, séance 7 mai, 1897.

45. DÉLEPINE. *On the serodiagnosis of typhoïd fever.* Lanc. Lond. 1896, II, pag. 1587-1589, 1665-1671.

46. ID. *La technique du sérodiagnostic.* British méd. Journ., 17 aprile.

47. DÉLEPINE et SIDEBOTHOM. *On the sero-diagnostic of typhoïd fever.* Lancet, 1896, 12 dicembre.

48. DIEULAFOY. *Sur le diagnostic de la fièvre typhoïde.* Bull. Acad. de méd. Paris, 1896, 3 s., XXXVI, p. 7-12.

49. DIMOUX-DIME (P.). *Du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Thèse de doct. Lyon 1897, n. 25.

50. DU CAZEL. *Fièvre typhoïde et tuberculose aigüe.* Revue génér. de clin. et thérap. Paris, 1896, X, 17-21.

51. DUMAS. *Sérodiagnostic de Widal dans la fièvre typhoïde.* Thèse de doct. Paris, 1896.

52. DUPASQUIER (E. M.) *Serodiagnosis of typhoid fever.* New Orleans Med. and Surg., 1896, XLIX, 458-463.

53. DUPASQUIER (E. M.) et POTHIER (P. L.). *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* New Orleans Med. and Surg., 1897, febb., p. 458.

54. DURHAM. *Note on the diagnostic value of the serum of typhoid fever patients.* Lancet, 1896, 19 decembre.

55. ELSBERG. *Le sérodiagnostic typhique.* Medic. Record, 10 aprile 1897.

56. FERRAND et THEOARI. *Réaction agglutinante dans un cas de septicémie grave sans bacille typhique.* Soc. méd. des Hôp. Paris, séance 29 jan. 1897.

57. FIOCCA. *Semplificazione al processo per la sierodiagnosi del tifo addominale.* Supp. Policlinico, anno IV, n. 4.

58. FERRAND. *A propos du sérodiagnostic.* Soc. méd. des Hôp. Paris, séance 29 jan. 1897.

59. FISCHER. *Welchen praktischen Werth hat Widal'sche Reaction?* Zeitschrift für Hyg. und Infectionsk., 1899, XXXII, p. 407.

60. FOERSTER. *Serodiagnostik des Typhus abdominalis.* Fortschritte der Medicin, 1° giugno 1897.

61. FRAENKEL (C.). *Ueber den Werth der Widal'schen Probe zur Erkennung des Typhus abdominalis.* Deut. med. Wochens. 1897 genn. 14, n. 3, p. 33-38.

62. ID. *Weitere Erfahrungen ueber den Werth der Widal'schen Probe.* Deutsch. med. Wochen. 1897, aprile 15, n. 16, p. 244-247.

63. FRAENKEL (E). *Zur Widal'schen Serumreaction.* Münch. med. Wochen., 1897, n. 5, p. 107-109.

64. FRAENKEL et STADELMANN. *Sérodiagnostic de Widal.* Soc. de Méd. int. Berlin, 1897, gen. 18.

65. GERAND et REMLINGER. *Syndrome de Weber apparu au cours d'une fièvre typhoïde anormale, diagnostiquée pour le procédé de Widal, Hystérie toxique probable.* Bull. méd. Paris 1897, n. 32, p. 369-371.

66. GNUDI. *Contributo clinico sperimentale allo studio della sierodiagnosi nella febbre tifoide.* Clinic. med. ital. 1898, XXXVII, n. 2.

67. GRANDMAISON (de). *De l'importance clinique du sérodiagnostic dans la fièvre typhoïde.* Médecine mod. 1896, 12 dic., p. 762.

68. GREENE (C. L.). *The serum test of Widal and the possibility of its application without microscopic examination, with a report of cases and demonstration of method.* Med. Rec. N. Y. 1896, I, p. 805-807.

69. GRIFFITH. *La fièvre typhoïde foetale et le sérum de Widal.* Medical News, 1897, 15 maggio.

70. Gruber. *Beitrag zur Serumdiagnostik des Typhus abdominalis.* Münch. Med. Woch. 1897, 27 aprile e 4 maggio.

71. Grunbaum A. S.. *On the agglutinative action of human serum in its relation to the sero-diagnosis of enteric fever.* The Lancet. Lon., 1896, II, p. 1747.

72. Id. *Preliminary note on the use of the agglutinative action of human serum for the diagnosis of enteric fever.* Lancet, 1896, II, 806.

73. Id. *Ueber den Gebrauch der agglutinirenden Wirkung von menschlichen Serum für die Diagnose des abdominal Typhus.* Münch. Med. Wochenschr., 30 marzo 1897.

74. Guinon L. et Meunier H. *Du sérodiagnostic dans un cas de tubercolose aigüe et de fièvre typhoïde associées.* Soc. méd. des hôp., 2 aprile 1897.

75 Haedke. *Die diagnose des abdominal Typhus und Widal's serumdiagnostisches Verfahren.* Deut. Med. Wochenschr., 7 gennaio 1897, n. 2, p. 21.

76. Hare. *Tricuspid regurgitation, senile gangrene; the diagnosis of typhoïd fever by the agglutination test.* Med. News, New York, 1897, LXX, 490–92.

77. Haushalter. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Presse méd., 30 sett. 1896, 505.

78. Hoffmann. Centbl. für inn. Medic., 22 maggio 1897.

79. Hue F. et Hebert. *Ostéomyélite aigüe et fièvre typhoïde associées. Diagnostic pour la réaction de Widal.* Normandie méd. Rouen, 15 aprile 1897, n. 8, p. 165–168.

80. Id. *Granulie simulant la fièvre typhoïde, sérodiagnostic négatif.* Normandie méd. Rouen, 1° settembre 1896, n. 17, p. 410.

81. Hunt G. B. *A case illustrating the value of the serumdiagnosis of typhoïd fever.* Clin. J. London, 1897, n. IX, p. 345.

82. Jemma. *Ueber die Serumdiagnose des Abdominaltyphus.* Centbl. für innere Medicin, 23 gennaio 1897, n. 3, p. 97–103.

83. Jez. *Ueber die Bedeutung der Widal'schen Serumdiagnostik.* Wien. med. Wochenschr., 1897, n. 3, p. 98.

84. Johnston. *De l'emploi du sérodiagnostic de Widal dans la fièvre typhoïde et sa mise en pratique dans les laboratoires d'hygiène.* Union méd. du Canada, Montréal, 1896, XXV, 661–665.

85. Id. *On the application of the serum diagnosis of typhoid to the requirements of public health laboratoirs.* New–York Med. Jour., 1896, XIV, 573–576.

86. Id. *The serum diagnosis of typhoid fever.* Brit. med. Journ., 23 gennaio 1897, n. 1882, pag. 231.

87. Id. *Attenuaded test cultures as a safeguard against pseudo-reactions in the serum diagnosis of typhoid fever by the Dried-Blood Method.* New–York med. Journ., 16 gennaio 1897, n. 946, p. 104.

88. Id. *Ueber den Gebrauch vom in Wasser aufgelösten trockenen Blute für die Serumdiagnose des Typhus.* Centbl. für Bakteriologie, 24 aprile 1897, p. 517.

89. Johnston et Taggart. *Observations de la séro-reaction de la fièvre typhoïde et du choléra avec le sang désséché.* Presse Méd., Paris, 1896, n. 104, p. CDLIV.

90. Josué et Clerc. *Fièvre typhoïde. Sérodiagnostic, autopsie.* Bull. Soc. Anat., fasc. XVIII, 1896.

91. Jundet S. *Om serumdiagnos of typhoïd fever.* Hygiea. Stockholm, 1896, LIII, p. 359-370.

92. Kasel und Mann. Münch. med. Wochens., 1899, n. 18.

93. Kuhnau. *L'importance du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Berl. Klin. Wochenschr., 1897.

94. Kolb W. *Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis.* Deut. med. Wochenschr., Leipz. u. Berl., 25 febbraio, XXXIII, p. 132.

95. KOLLI V. R. *Sérodiagnostic dans la fièvre typhoïde d'après Widal.* Wratsch. Saint-Pétersb., 1896, n. 18-1381.

96. KRUGER. *Die Widal'sche Reaction bei Abdominaltyphus.* Ver. f. inn. Medic. Berlin, 18 gennaio 1897.

97. LEMOINE. *Sérodiagnostic dans les fièvres typhoïdes légères abortives et dans les embarras gastriques.* Bull. et Mém. de Soc. Méd. des Hôp., 1896, 669-671, Parigi.

98. ID. *Réaction agglutinante pendant la fièvre typhoïde.* Soc. Méd. des Hôp., Paris, 7 maggio 1897.

99. LINDSAY (Literary and Philosophical Society). *The city council and the Widal serum test for typhoid fever.* Brit. med. Jour., London, 23 gennaio 1897, n. 1882, p. 236.

100. CH. LYMON GREENE. *Adjuvants nouveaux pour le diagnostic différentiel de la fièvre typhoïde.* Medical Record, 14 novembre 1896.

101. ID. *Le sérodiagnostic de Widal et la possibilité de son emploi sans le secours du microscope.* Presse méd., 20 dicembre 1896.

102. MALVOZ. *Le diagnostic bactériologique de la fièvre typhoïde.* Scalpel. Liège, 1896-97, XLIX, 10.

103. MAMONOFF. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde d'après Widal.* Meditz. obozrenié. Moscou, 1897, n. 2, p. 291-299.

104. MATHIEU. *Reaction agglutinante dans la fièvre typhoïde.* Soc. méd. des Hôp. Paris, 1897, 7 maggio.

105. DU MESNIL DE ROCHEMONT. *Ueber die Gruber-Widal'sche Serum-diagnostik bei Typhus abdominalis.* Munch. Med. Wochenschr., 1897, feb. 2, n. 5, p. 105-107.

106. MENNELLA. *La reazione di Widal nel tifo.* Supplemento al Policlinico. Anno VI n. 16, p. 483.

107. MEVIUS. *Die Widal'sche Reaction in ihrer Bedeutung für die Bekämpfung des Abdominaltyphus.* Zeitschr. für Hig. und Infectionskran. 1899, XXXII, p. 422.

108. MILLS. *A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Clin. Bruxelles, 1896, X, p. 509-512.

109. MORILLO. *La séroréaction et le sérodiagnostic.* Thèse de doct. Paris. Dicem. 1896.

110. MOYNIER DE VILLEPOIX. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Gaz. méd. de Picardie, gennaio 1897, 13-20.

111. G. MURRAY. *Le diagnostic bactériologique de la fièvre typhoïde.* The Lancet, 1897, 29 maggio.

112. NICOLLE. *L'action des sérums préventifs et thérapeutiques sur les microbes et le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Normandie méd., Rouen, 1896, VI, 327, 334.

113. NICOLLE et HALIPRÈ. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde: modification du procédé de Widal.* Presse méd. 1896, p. 354.

114. ID. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Normandie méd., Rouen 1896, sett. 1, n. 17, p. 409, dicem. 1, 567-584.

115. VON OORDT. *Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis.* Münch. med. Wochenschr., 30 marzo 1897, n. 13.

116. PARK (W. H.). *The diagnosis of typhoïd blood-serum.* Med. News N. Y. LXIX, 559.

117. PAKES. *La réaction du sérum antityphique.* The Lancet. 29 maggio 1897.

118. P. PENNATO. *La sierodiagnosi della febbre tifoide.* Rivista Veneta, 31 gennaio 1897.

119. PERIER. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde chez les enfants.* Journ. de méd. de Paris, 1897, 24 marzo.

120. PETERMAN (P. TH.). *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde d'après Widal.* Saint-Pétersbourg, 1897.

121. Pick. *Ueber die Widal'sche Serumdiagnose des Typhus abdominalis unter Berücksichtigung der Trockenmetode.* Wien. klin. Wochenschr., 1897, n. 4, p. 82-86.

122. Pfuhl. *Eine Vereinfachung des Verfahrens zur Serodiagnostik des Typhus.* Centbl. für Bacteriol., 20 genn. 1897, p. 52.

123. Prout. *The diagnostic value of blood examinations.* Ann. med. Surg. Bull. New-York, 1897, XI, 186-189.

124. Pugliesi. *Sulla sierodiagnostica del tifo.* Riv. med., 1896, XII, parte 4ª, p. 17-21.

125. Purjesz. *A typhus abdominalis serodiagnosisord.* Pest. med.-chirurg. Presse, Bud. 1897, XXXIII, p. 151-163.

Id. *Ueber die Serodiagnose des abdominal Typhus.* Orvosi thesilap. Budap. 1897, n, 5.

126. Rendu. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. Paris, 1896, 35, XIII, p. 587-589.

127. Rénon. *Nécessité d'examiner les cultures avant l'addition du sérum dans la recherche de la réaction de Widal.* Soc. Biolog. Paris, 1897, 30 gennaio.

128. Richardson Mark. *Die Diagnose von Typhuskulturen vermittelst getrockneten Typhusserums.* Centbl. f. Bakcteriolog., 6 aprile 1897.

129. Rouget. *Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde.* Soc. méd. des Hôp. Paris, séance 7 mai 1897.

130. Sabrazès et Hugon. *Sur le sérodiagnostic de Widal.* Gaz. hebd. des sciences méd. Bordeaux, 1897, XVIII, 28-30.

131. Id. *Sérodiagnostic.* Soc. méd. des Hôp. Paris, 1897, genn. 8, s. XIV, p. 19-24.

132. Scheffer. *Le sérodiagnostic de Widal.* Berlin. klin. Woch. 15 marzo 1897, n. 11, p. 223-225.

133. Schwarz. *Die Serodiagnostik des Abdominaltyphus.* Wiener Med. 1897, XX, 28-30.

134. Scholtz. *Beiträge zur Serodiagnostik des Abdominaltyphus.* Higien. Rundschau, 1898, IV, p. 417.

135. Schumacher. *Bemerkungen zu einem Fall von Typhus abdominalis mit fehlender Widal'scher Reaction.* Zeitschrift für Hig. und Infectionskr., 1899, XXX, p. 498.

136. Scklover. *Beiträge zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis.* Inaugural. Dissert., Leipzig, 1899.

137. Siegert. *Ueber die Bedeutung der Widal'schen Serumdiagnose für die Lehre vom Typhus abdominalis des Kindesalters.* Münch. med. Woch., n. 10, p. 250-251.

138. Silvestrini. *La sierodiagnosi.* Sett. med. 1896, 10 ottobre.

139. Simon. *Du sérodiagnostik de Widal.* Przeglod Lekarska, 15 feb. 1897.

140. Sinèff. *Sérodiagnostik de la fièvre typhoïde d'après Widal.* Meditzinskoe Obozrénié. Moscou, 1896, n. 22, p. 916-921.

141. Skrjirvan. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Touguor. méditz. gaz. Odessa, 1896, n. 51, p. 605-608.

142. Spiridonoff. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde d'après Widal.* Wratsch, Saint-Pétersbourg, 1897, n. 22-23.

143. Stadelmann. *Sur la réaction de Widal,* Soc. de Méd. int. Berlin, 1897, gennaio 18.

144. Stern. *Diagnostische Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus.* Centbl. für inn. Med. 1896, 5 dicembre, n. 49.

145. Id. *Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik.* Berlin. Klin. Wochenschr., 1897, marzo, 15 e 22, p. 249-252.

146. Tarchetti. *Sul valore della sierodiagnosi nell'infezione tifoide.* Clin. med. ital. 1899, XXXVIII.

147. THELLIEZ. *Études et observations sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Thèse de Paris, 1896.

148. THERRY et MOLLISON. *Note on the Serumdiagnosis of typhoïd fever with demonstration of the method.* Intercolon. M. J. Australas. Melbourne, 1897, II, 53-57.

149. THIROLOIX. *Sérodiagnostic de la fièvre thyphoïde.* Presse méd. 1896, 587. 4 nov.

150. THOCLEN et MILLS. *Quelques nouvelles applications de la méthode du sérodiagnostic de Widal.* Cliniq. Bruxelles 1896, 8 settembre.

151. THOINOT e CAVASSE. *Sérodiagnostic dans la fièvre typhoïde.* Soc. méd. des Hôp. 1896, 11 dicembre, Paris.

152. THOMAS. *Serumdiagnosis of typhoïd fever with reports of fifty seven cases tested for the reaction by examining specimens of dried blood.* Med. News. New-York, 1897, XX, 422-428.

153. UHLENHUTH. *Die Verwerthung der Serumdiagnose des Unterleibstyphus in der Praxis.* Aerztl. Sachverst. Zeit. Berlin, 1897, III, 113-115.

154. ULMAN and WOCHNERT. *A confirmatory report on Widal's serumdiagnosis of typhoïd fever.* New-York M. J. 1897, LXV, 250-253.

155. VALAGUSSA. *Ricerche di tecnica sierodiagnostica nella febbre tifoide.* Annali Ist. d'igiene. Roma, 1899, v. X, p. 31.

156. VEDEL. *Du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Congrès de Méd. de Nancy, 1896.

157. VILLIES et BATTLE. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Press. méd., 1896, p. 541.

158. WEENEY. *Widal's method of typhoïd diagnosis.* Royal Acad. of med. in Ireland, 1896, 18 dicembre.

159. WEINBERG. *Quelques faits de sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Presse méd., 1896, n. 104, p. 682.

160. WIDAL. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Soc. méd. des Hôp., 26 giugno, e Presse méd., 1896, 27 giugno.

161. ID. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, à propos d'une modification proposée par MM.* NICOLLE et HALIPRÉ. Presse méd., 1896, p. 357-389.

162. ID. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Congrès de Nancy 1896, 8 agosto, Presse méd., 1896, 8 agosto.

163. ID. *Sérodiagnostic et séroprognostic de la fièvre typhoïde.* Soc. méd. des Hôp., 1896, 16 ottobre.

164. ID. *A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Soc. méd. des Hôp. 1896, 4 dicembre.

165. ID. *La réaction agglutinante.* Soc. de Biol., Paris, 20 dicembre 1896.

166. ID. *Zur Trage der Serodiagnostik des Abdominaltyphus.* Münch. med. Wochenschr., 1897, n. 8, p. 202-203.

167. ID. *A propos du sérodiagnostic.* Soc. méd. des Hôp., 1897, 29 gennaio.

168. ID. *Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde.* Soc. méd. des Hôp., 1897, 7 maggio.

169. WIDAL et SICARD. *Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Soc. méd. des Hôp., 1896, 9 ottobre.

170. ID. *Sur les affections dites paratyphoïdiques et le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.* Soc. méd. des Hôp., 1896, 4 dicembre.

171. ID. *Sérodiagnostic par le sang desséché au point de vue de la médecine légale et de l'hygiène publique.* C. R. de la Soc. biol. Paris, 1897, 10 s. IV, 20.

172. ID. *La réaction agglutinante sur les bacilles morts.* Soc. biolog., Paris, 1897, 30 gennaio.

173. ID. *La mensuration du povoir agglutinatif chez les typhiques.* Soc. biolog. 1897, 20 fév. Presse méd., 1897, 6 marzo.

174. ID. *Etude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques.* Ann. Inst. Pasteur, 1897, maggio.

175. Van de Velde. *Valeur de l'agglutination dans la sérodiagnose de Widal et dans l'identification des bacilles eberthiformes.* Centbl. f. B., 1898, XXIII.

176. Id. *Essai de l'agglutination vis-à-vis de 25 variétés de colibacilles.* Bull. Ac. royal. Belg. 1897, 27 marzo.

177. Wright. *Note on the technique of serumdiagnosis of acute specific fever.* Brit. med. Journ. London, 1897, I, p. 139.

178. Ziemke. *Zur Serumdiagnose des Typhus abdominalis.* Deut. med. Woch. Leipz. und Berlin, 1897, aprile 8, n. 15, p. 234.

---

## II.

Clinica Medica della R. Università di Roma
diretta dal Prof. G. Baccelli

# Considerazioni cliniche e patogenetiche sopra un caso di ematuria parossistica

per il dott. SCIPIONE DE ROSSI, assistente.

Ho avuto l'opportunità di studiare un caso di ematuria in soggetto malarico.

Il fatto non nuovo, tutt'altro che infrequente, ha offerto però alcune particolarità cliniche che, mentre lo differenziano dagli altri registrati nella letteratura, possono dar luogo a considerazioni sulla patogenesi della affezione. È per questo che credo meriti una certa illustrazione.

Eccone brevemente la storia:

Pietrangeli Giuseppe, di 19 anni, da Avendita di Cascia (Perugia).

Nulla di notevole si ritrova nella anamnesi remota: ha i genitori viventi e sette fratelli e due sorelle, che godono tutti buona salute. Due fratelli sono morti in tenera età, non si può precisare di che malattia. Non ha avuto gli esantemi dell'infanzia e non rammenta di essere stato mai malato fino ai primi di dicembre del 1898, epoca nella quale incominciò la presente infermità. Negli ultimi giorni di novembre mentre attendeva ai lavori agricoli fuori porta S. Paolo cominciò ad avvertire forte cefalea frontale e gastralgia, che nelle ore pomeridiane era accompagnata da leggera febbre non preceduta da brivido. Stette in casa per qualche tempo e notò durante un giorno le urine di colorito rossastro e poi di nuovo a mano a mano di colorito normale. Preoccupato del suo stato di salute si presentò il 2 dicembre all'ospedale di S. Spirito. Dopo un sol giorno di degenza all'ospedale l'infermo si intese subito meglio. Infatti gli tornò l'appetito, gli cessarono la cefalea e la gastralgia, non così gli attacchi febbrili che seguitarono ancora per molti giorni.

Il 3 dicembre appena entrato all'ospedale l'urina era rossastra come lavatura di carne e conteneva sangue in modica quantità, leggera quantità di albumina, qualche cilindro jalino ed ematico. L'esame del sangue praticato la prima volta il 6 dicembre dette a vedere forme semilunari in discreta quantità e forme malariche estivo-autunnali. L'infermo aveva febbre a decorso continuo remittente con un massimo di 39°.2 e che tornò alla norma

solo alle 12 meridiane del giorno 7. Contemporaneamente alla defervescenza della febbre le urine furono emesse in grande quantità (circa 4 litri in 24 ore). Si fecero più chiare con peso specifico piuttosto elevato, scemò di molto l'albumina che si ridusse man mano a tracce. Il sedimento non conteneva che qualche cilindro ialino e qualcuno granuloso. Rimase apiretico fino al giorno 16; pure l'esame del sangue praticato il 13 fece vedere forme semilunari e forme ameboidi senza pigmento. Si intraprese la cura della chinina a dosi molto elevate; ma il 15 si avevano ancora forme ameboidi nel sangue e il 16 nelle ore antimeridiane l'infermo fu nuovamente assalito da febbre, la quale con una leggera remissione al mattino del 18 si continuò fino alle ore pomeridiane del 19. Durante l'attacco febbrile aumentò l'albumina nelle urine (fino al 2 per mille): queste si fecero di color rosso intenso e presentarono nel sedimento abbondantissime le emazie e i cilindri ematici. Il malato non si sentiva abbattuto anzi asseriva di sentirsi bene.

Il chinino questa volta fu somministrato a larghe dosi così che dal 19 al 22 dicembre il malato rimase apiretico. In questi giorni di apiressia le urine tornarono chiare con poca albumina e tracce di sangue rilevabili solo con l'esame microscopico del sedimento. Il 23 e il 24 la temperatura risalì di pochi decimi ma le urine divennero nuovamente e fortemente ematiche, con molta albumina (2·4 per mille) con qualche elemento epiteliale del rene, cilindri ialini ed ematici.

Questa volta non si somministrò chinino e però nei giorni seguenti le urine si fecero chiare e il 27 avevano appena tracce di albumina e pochi cilindri ialini. Il 28 di nuovo la temperatura si eleva e di nuovo compare il sangue nelle urine, i cilindri ialini ed ematici e l'albumina (fino al 3 °/₀₀). Il chinino si somministrò per iniezione e per os nei giorni seguenti così che sino al 2 gennaio si ebbe apiressia.

Anche questa volta appena caduta la febbre le urine si chiarificarono e l'albumina scese fino al 0. 50 °/₀₀. Dal 3 al 5 si ebbe un altro attacco febbrile che non potei seguire così che mi manca il reperto delle urine: mi dice però il malato che erano rosse come le altre volte in cui aveva febbre. L'infermo fu chinizzato fortemente ed il 9 gennaio non mi fu possibile di trovare, in parecchi preparati, forme malariche nel sangue del dito. Le urine discrete per quantità contenevano tracce minime di albumina e nel sedimento qualche cilindro ialino.

Si continuò per molti giorni la somministrazione della chinina e l'apiressia si protrasse per 28 giorni, nei quali la diuresi fu sempre abbondante con scarsissima quantità di albumina, con qualche cilindro ialino senza più tracce di sangue, sia con la prova chimica che con la microscopica.

L'infermo in questi 28 giorni aveva acquistato nel peso e nello stato della sua sanguificazione, si sentiva bene e chiedeva insistentemente di uscire dall'ospedale.

Il 3 febbraio però nelle ore pomeridiane fu colto di nuovo da febbre non preceduta da brivido che arrivò in poche ore a 39°. Si portò allora nella sala clinica.

All'esame obbiettivo si nota quanto segue: individuo di costituzione scheletrica regolare, cute pallida, leggeri edemi alle palpebre superiori e ai malleoli, pannicolo adiposo sottocutaneo scarso, masse muscolari flaccide, scarsi gangli alle regioni inguinali, sottomascellari, epitrocleari piuttosto piccoli, indolenti, poco spostabili. Nulla di notevole all'esame del capo e del collo e così normale l'esame dell'apparato respiratorio. Cuore: all'ispezione si nota un movimento di bascula diretto diagonalmente dalla papilla mammaria verso l'inserzione della seconda costa. Alla regione puntale si osserva una diffusa evidente pulsazione ritmica che ha il suo massimo in corrispondenza della papilla mammaria. Si percepisce alla palpazione un leggero fremito sistolico, però il massimo dell'impulso si nota mezzo centimetro all'esterno della papilla mammaria. L'area di ottusità relativa del cuore trovasi sulla marginale dello sterno al 2° spazio intercostale; sulla parasternale al margine superiore della 3ª costa; sulla mammillare al 3° spazio; e sulla 4ª costa giunge poco all'esterno della linea mammillare. L'area di ottusità assoluta del cuore trovasi due dita trasverse sotto la precedente.

A destra il cuore deborda un po' dallo sterno. Ascoltando alla punta il primo tono si ode accompagnato da un leggero soffio, il secondo normale.

Sulla polmonare il primo normale il secondo accentuato. Sull'aorta i toni sono normali.

La milza nell'ascellare media arriva alla 7ª costa: anteriormente sorpassa di un dito l'ascellare anteriore; inferiormente sorpassa di un dito l'arcata costale e si palpa nelle ispirazioni.

Il fegato è nei confini normali.

La funzione renale alterata come dirò discorrendo dell'andamento della malattia.

La febbre venuta, come ho detto, nelle ore pomeridiane del giorno 3, si mantenne alta per tutto il giorno 4 e non terminò che alla fine del 5. L'esame del sangue la sera del giorno 4 dimostrò abbondanti forme ameboidi e anulari senza pigmento. L'urina in quantità di cc. 1500 con peso specifico 1017 era di colore rosso fosco: lasciata in un bicchiere a calice dette un grosso coagulo di sangue al fondo: era alcalina appena emessa con albumina 2 ‰ e nel sedimento era tanta l'abbondanza delle emazie che non fu dato di trovare altro. Centrifugata a lungo con una centrifuga a mano, la parte superiore apparve chiara, sebbene desse ancora la reazione del sangue con la prova di Heller. Tale reazione era poco evidente e stava bene in rapporto con i pochi globuli rossi che ancora vi erano sospesi.

Il sedimento raccolto in fondo alla provetta della centrifuga si mostrava composto di sole emazie benissimo conservate in molte delle quali con l'obbiettivo ad immersione mi fu dato vedere le forme ameboidi ed anulari delle febbri estivo-autunnali.

Questa osservazione merita un'attenzione speciale giacchè non se ne trovano altre nella letteratura ed ha molta importanza a parer mio, per dilucidare la patogenesi della malattia. Ma su ciò tornerò più avanti.

Si estrasse in due tubicini capillari un po' di sangue dal dito e lasciato coagulare si notò che il siero era limpido. Si somministrò gm. 1. 50 di chinino per via ipodermica e nei 3 giorni successivi da gm. 1. 50 a 2 per bocca. Le urine andarono modificandosi: la quantità aumentò, l'albumina scese rapidamente dal 2 al $^1/_2$ per mille, il colore dal rosso fosco, passò per tutte le gradazioni del rosso giallo, giallo rosso, giallo. Nel sedimento oltre le emazie si trovarono nei giorni successivi cilindri ematici, qualche epitelio, scarsi cilindri ialini. La quantità andò sempre aumentando fino a raggiungere i 3400 cmc. Il 18 febbraio l'urina era cmc. 2300 con peso specifico 1012 giallo chiara con albumina 1/2 per mille e nel sedimento non conteneva che qualche emazia e qualche raro cilindro ialino.

Dal 7 febbraio non si era più somministrato chinino all'infermo, che però rimase apiretico fino al mezzogiorno del 19 quando la temperatura si elevò a 38°. 5, mentre l'infermo non provava che una leggera cefalea. Si raccolsero separate le urine dell'inizio dell'attacco e del periodo febbrile, esse mostrarono dei caratteri un po' diversi.

Le prime 1000/1010 color giallo rossastro, albumina 1/2 per mille con scarse emazie, qualche cellula renale e qualche cilindro ialino.

Le seconde 1700/1011 di colore rosso intenso con albumina 3/4 per mille di cui 1/4 serina e 1/2 globulina con molte emazie, cilindri ematici e cilindri ialini. L'esame del sangue dimostrò l'ameba estivo-autunnale. Si lasciò l'infermo senza terapia e la febbre declinò al mattino del 21 per riprendere poi più forte nelle ore pomeridiane dello stesso giorno. Si iniettò allora chinino e si proseguì a darne abbondantemente fino al 28 dello stesso mese. In questo tempo fu sempre apiretico. Le urine divennero rapidamente più chiare, cosicchè il 28 erano cmc. 2200 P. S. 1012 giallo chiare con albumina in tracce minime, con sangue non dimostrabile chimicamente: nel sedimento qualche emazia e qualche cilindro ialino.

Il 28 febbraio l'infermo chiede di uscire; gli si consiglia di proseguire ancora a prendere del chinino e si lascia andare.

Non ha edemi in nessuna parte del corpo, non ha affanno, solamente è un po' pallido. Il cuore è negli stessi limiti descritti allorchè entrò sotto la nostra osservazione. La milza un po' più grande indolente. Il fegato nei confini descritti.

Per riassumere dirò, che l'infermo, oggetto del presente studio in circa 2 mesi e mezzo di osservazione ha presentato:

sette attacchi febbrili dovuti a parassiti malarici estivo-autunnali;

durante ciascun periodo febbrile ha mostrato perdita di sangue con le urine;

tale ematuria non ha coinciso col periodo prefebbrile: ma iniziatasi con la febbre ha aumentato nelle ore in cui la temperatura era più alta;

le urine anche durante il periodo ematurico sono state per quantità e peso specifico pressochè normali;

l'albumina durante l'ematuria non è stata mai molto abbondante e, almeno in uno degli attacchi la globulina è stata maggiore della serina;

durante l'ematuria nel sedimento oltre le emazie e i cilindri ematici non si sono rinvenuti che qualche cilindro ialino e qualche epitelio renale;

in parecchie emazie delle orine si sono riscontrati i parassiti estivo-autunnali.

Durante l'apiressia:

la quantità delle urine è sempre un po' aumentata;

il sangue invece è rapidamente diminuito fino a scomparire;

l'albumina pure è diminuita fino a ridursi a tracce;

nel sedimento oltre qualche rara emazia non si è trovato che qualche rarissimo cilindro ialino;

una traccia benchè minima di albumina si è avuta anche a 28 giorni di distanza da un accesso ematurico.

*
* *

La coincidenza costante dei due fenomeni febbre ed ematuria ci autorizza a tenerli legati fra loro come causa ed effetto? Io credo di sì. Non sarebbe però molto logico il mettere da parte addirittura tutte le altre cause che possono produrre il fenomeno ematuria solo perchè ne riscontriamo una che altre volte lo ha dato.

In clinica tutto è possibile, in un canceroso dello stomaco si può avere, ad esempio, una ematemesi per un *ulcus simplex* concomitante e sconosciuto. È dunque necessario anche nel nostro caso ricercare un po' se qualche altra causa fuori della malaria, che è la più probabile, si possa incolpare a produttrice della ematuria. Questo vedremo in seguito parlando della patogenesi.

Più difficile è pensare alla patogenesi dei disturbi cui andò soggetto l'infermo. La prima domanda che viene alla mente è questa: il sangue che si ritrova nelle urine proviene dai reni o da qualche altra sezione delle vie? Non vi è dubbio che l'ematuria debba essere renale; nessun disturbo vescicale, nessuno a carico della pelvi; sangue sempre intimamente mescolato con le urine; presenza di cilindri ialini ed ematici; persistenza di una leggera albuminuria anche nei periodi nei quali non si aveva ematuria evidente; parlano chiaramente per la sede renale dell'affezione. Contraddirebbe a prima vista il fatto di aver trovato una volta il sangue coagulato in fondo al bicchiere.

Questo è uno dei sintomi che si dà per le ematurie delle vie escretive. Però il fatto è accaduto una sola volta, e poi anche quella volta il sangue era prima egualmente e intimamente mescolato con l'urina, solo esso era in così gran quantità che raccoltosi potè coagulare. In tutte le altre volte quando il sangue pure

essendo molto non era abbondantissimo non coagulò mai. Nelle ematurie invece uretrali o vescicali si possono trovare nel bicchiere fiocchi di sangue coagulato anche se la perdita di sangue fu scarsa. Non parla certamente contro l'origine renale la reazione alcalina che si trovò qualche volta nelle urine appena emesse; l'alcalinità era data da alcali fisso e teneva alla enorme quantità di sangue che neutralizzava l'acidità normale delle urine.

Stabilita così l'origine renale occorre indagare a qual processo morboso del rene si può riferire l'ematuria. Si tratta di una vera ematuria? È una nefrite acuta? È una nefrite cronica con poussées di riacutizzazioni?

Le ematurie in tutti i trattati sono divise in due classi: ematurie essenziali ed ematurie sintomatiche.

Le ematurie essenziali negate da alcuni (A. MALHERBE e LEGUEU (1)), ammesse dai più, costituiscono oramai una entità se non etiologica certamente clinica.

DE GIOVANNI (2) ricorda l'emorragia renale avuta da lui nel 1880 in seguito ad una emicrania forte, insistente; riporta varii casi di ematurie in soggetti nervosi per costituzione o per circostanze della vita. Quasi tutte hanno per caratteristica il fatto di una comparsa brusca, alcuni anche di una fine repentina senza ripetizioni; altri hanno perdurato più a lungo e sono guariti spontaneamente. Riguardo alla patogenesi ammette una paralisi vasomotoria che produce stasi capillare donde l'emorragia.

SENATOR (3) nel 1891 riporta il caso di una donna con insistente ematuria, nella quale fece diagnosi di ematuria emofiliaca: nel gentilizio vi erano stati vari casi di emofilia. Guarì con l'estirpazione del rene. SENATOR crede trattarsi di un caso di vera e propria emofilia renale.

L'emofilia in questi casi e negli analoghi non sarebbe una malattia costituzionale come si è abituati a considerarla generalmente; ma invece sarebbe dovuta ad alterazione locale delle pareti vasali, forse ad arresto di sviluppo, per la quale alterazione i vasi sono meno resistenti alla pressione interna e facilmente si rompono.

KLEMPERER (4) nel 1897 riporta casi di emorragie in soggetti isterici, nei quali anche all'autopsia non si riuscì a trovare la ragione della perdita di sangue: riporta 8 casi di emorragie renali nei quali il rene fu trovato sempre sano. Tutte le emorragie furono profuse e durarono lungo tempo: molte volte furono accompagnate da dolori in una delle regioni renali, i reni furono sempre trovati sani.

Spiega il fenomeno ammettendo una paresi dei nervi vasocostrittori, la quale conduce ad iperemia dei piccoli vasi, a rilasciamento delle cellule endoteliali, donde l'uscita dei globuli rossi.

Accanto a queste ematurie che chiama angioneurotiche riporta due casi di ematuria in seguito a sforzi corporei. In un caso venne dopo una gita in bicicletta, nell'altro dopo una gita a cavallo; l'ematuria durò pochissimo tempo e scomparve per sempre. Per questi l'autore ritiene doversi ammettere l'iperemia attiva dei vasi renali.

Grosglisk (5) nel 1898 pubblicò un caso di ematuria renale in soggetto emofiliaco, nel quale coll'iniziarsi della ematuria scomparvero le altre emorragie alle quali andava soggetto. L'ematuria era accompagnata da dolori alla regione renale destra e da vomito. Riporta anche i casi di Senator e Klemperer. Discorrendo della patogenesi, riannoda queste ematurie con le nevralgie renali descritte dal Legueu, le quali possono essere accompagnate da ematuria e ne ammette l'origine vasomotoria.

Poliakoff (6) descrive un caso di ematuria nella quale l'origine angioneurotica è forse più chiara che in tutti gli altri riportati.

Trattavasi di una ragazza di 25 anni con eredità artritica, la quale da vari anni soffriva di disturbi dovuti certamente ad alterazioni dei nervi vasali; facili arrossamenti, comparsa di eruzioni bollose e insieme nevralgie multiple ai nervi intercostali, al plesso brachiale, al nervo sopraorbitale di sinistra. Dopo vario tempo di queste sofferenze cominciò ad avere dolori alla regione renale sinistra e poi ebbe tre volte ematuria abbondante.

L'accesso durò una volta 24 ore altre volte 3 o 4 giorni. Nel sedimento dell'urina si trovarono emazie, cilindri ematici, scarsi leucociti e null'altro. Scomparso appena uno degli accessi ematurici l'inferma ebbe una profusissima enterorragia che durò con qualche interruzione 3 settimane. Il Poliakoff non crede trattarsi qui di una ematuria in soggetto isterico o nevrastenico (Klemperer); ma la riporta al gruppo dei disturbi vasomotori, notando che questi disturbi possono bene sussistere senza che il soggetto sia isterico.

Fin qui le osservazioni cliniche; del resto anche fisiologicamente si avrebbe, per Recklinghausen, nella mestruazione una emorragia di origine nervosa: certamente poi si debbono ritenere come tali quelle vicarianti all'epoca della menopausa.

Oltre di ciò la patologia sperimentale ha dimostrato la possibilità di emorragie in seguito a lesioni nervose. Brown Sequard, Schiff, Vulpian, Ebstein, Ewald ledendo i centri nervosi o i nervi periferici provocarono emorragie.

Lancereau ha provato direttamente l'influenza della disturbata innervazione dei vasi renali sulla produzione delle ematurie.

Non regna però fra questi autori un perfetto accordo per spiegare il meccanismo col quale si producono. Alcuni pensano si tratti di eccitazione dei nervi vasomotori che porta un aumento di pressione; altri ammettono più probabile la paralisi dei nervi stessi che diminuendo il tono dei vasi conduce al riempimento dei vasi sanguigni più piccoli. Comunque il fatto bene accertato tanto dalla patologia sperimentale, quanto dalla clinica è la possibilità di queste emorragie in seguito a disturbi nervosi. E per ritornare ai casi di ematurie essenziali registrati nella letteratura si può, col Klemperer, ammetterne di tre specie:

*a*) ematurie da sforzo;

*b*) ematurie emofiliache;

*c*) ematurie angioneurotiche.

Il caso studiato può rientrare in una di queste categorie?

Prescindendo dalla febbre che non è mai stata descritta nei casi citati e che

d'altronde nel nostro caso dipendeva dall'infezione malarica che poteva anche essere concomitante; molti sintomi differenziano il mio da tali ematurie essenziali.

Non si ha qui eredità neuropatica; nel soggetto stesso non si scorge nulla di nervoso; l'accesso cominciato veramente in un modo brusco è terminato però sempre lentamente; nel sedimento si sono riscontrati oltre le emazie i cilindri ematici e qualche cilindro ialino. Sappiamo invece che in tutti i casi di vera ematuria essenziale non si ritrovano, nel sedimento, altro che emazie o tutto al più poche cellule a tipo embrionale (De Giovanni 7). Finalmente nel nostro caso fra un accesso e l'altro si è sempre avuta una leggera albuminuria e cilindruria. Nulla dunque può far pensare che qui trattasi di una forma di ematuria essenziale.

Vediamo se può essere una ematuria sintomatica.

Le ematurie sintomatiche si osservano per cause locali e cause generali. Cause locali capaci di produrre ematuria sono la litiasi, la tubercolosi, i neoplasmi, la ritenzione (Guyon 8), i traumi, i parassiti, e a queste ematurie sintomatiche per cause locali si possono pure riportare quelle che si hanno nel corso delle nefriti.

Nel caso in discorso si eliminano subito le prime delle cause riferite. Nessun sintoma delle ematurie litiasiche ha accompagnato quella che stiamo studiando: non accessi di colica antecedentemente, non dolore durante l'ematuria, non inizio in seguito a movimenti bruschi. Facilmente pure si escludono la tubercolosi, i neoplasmi, la ritenzione, i parassiti; resta quindi ad esaminare se nel nostro caso non potesse trattarsi di una nefrite acuta o di una ematuria nel corso di una nefrite cronica.

Il nostro infermo era sotto un'infezione malarica a tipo estivo-autunnale, data quindi la presenza di sangue nelle urine è facile pensare a quelle forme di nefriti descritte come malariche. L'etiologia malarica delle nefriti molto discussa nei tempi andati viene messa assolutamente in dubbio da Hirsch, accettata da Bartels solo per alcune forme di nefriti parenchimatose, ammessa invece da Rosenstein, Senator, Atkinson ed altri, ha ricevuto una larga illustrazione dal lavoro di Rem Picci (9) sulle lesioni renali da malaria: con una statistica delle più numerose e dopo lo studio di parecchie centinaia di casi, l'A. ha potuto stabilire con matematica esattezza la possibile origine di una nefrite nel corso di un'infezione malarica, nefrite che può apparire in tutte le varietà cliniche ed anatomopatologiche.

Per il caso nostro occorre prima pensare alla nefrite acuta. La maggior parte delle nefriti acute da malaria decorrono con forma clinica molto mite, non mancano mai però un certo anasarca, qualche sintomo uremico, e sopra tutto la scarsità delle urine, il contenuto albuminoso non molto alto, la presenza di un po' di sangue e di elementi renali (cilindri epiteliari, ialini, ed epiteli). Alcune volte invece l'attacco renale è più violento e si ha il quadro della nefrite acuta emorragica: urine scarse, fortemente sanguigne, edemi notevoli, sintomi gravi: in questo caso se avviene che durante lo svolgersi della forma l'infermo sia di nuovo colto da febbre malarica i sintomi peggiorano notevolmente (10). Sono

molto salienti le differenze fra i sintomi descritti in queste forme di nefriti malariche e quelli che ha presentato il malato in discorso: non è male però insistervi un poco.

Il paziente non ha presentato nessuno dei sintomi, dirò così, generici della nefrite: non edemi, non versamenti nelle cavità, non sintomi uremici, anzi se togli un po' di abbattimento durante l'attacco, neppure malessere. Dei sintomi specifici ha presentato solo le urine sanguigne. Ma la quantità sempre normale o superiore alla norma non si concilia con l'idea di una nefrite acuta. Inoltre la coagulabilità del sangue emesso riscontrata una volta, la mancanza quasi assoluta di elementi renali, il ritorno brusco delle urine ai caratteri quasi normali, la nessuna partecipazione del cuore al processo morboso che si è svolto sotto i nostri occhi per tre mesi sono tanti criteri, che allontanano la mente da ambedue le forme di nefrite acuta.

Si può discutere se si tratta di una emorragia avvenuta nel corso di una nefrite cronica. In questi ultimi tempi da alcuni autori MALHERBE e LEGUEU (11) si è accennato alla possibilità di queste ematurie nel corso di nefriti croniche o di sclerosi renale. Leggendo il quadro sintomatico che ne danno gli autori non si può negare che si resta molto impressionati dalla somiglianza dei sintomi con quelli presentati dal nostro infermo. « Nella maggior parte dei casi l'ematuria « è il primo sintomo della nefrite, compare senza prodromi e dura dei mesi, « alcune volte degli anni; in qualche caso continua, è in altri a poussée, sepa- « rata da intermittenze molto nette. Si nota in generale poliuria più raramente « oliguria: l'albumina in scarsa quantità e nel sedimento oltre le emazie i cilindri « ialini. »

Nel nostro caso si può ammettere una nefrite latente che si sia manifestata col fenomeno ematuria? Manca intanto nella anamnesi qualunque dato che ci possa far supporre una lesione renale cronica; l'infermo ci ha assicurati, che questa era la sua prima malattia.

Su di lui non può avere agito l'alcool, la sifilide, non intossicazioni professionali; è stato sempre addetto a lavori campestri e non è stato neppure in località molto umide: insomma anche a ricercarla attentamente non si riesce a trovare alcuna causa che abbia potuto produrre in lui la presunta lesione cronica del rene. Inoltre il nostro infermo prima della presente malattia era robusto, aveva una buona sanguificazione e data una lesione renale del genere non dovrebbe far difetto una notevole ipertrofia del cuore.

Ad onta di tutto ciò seduce ancora l'ipotesi di una lesione renale cronica per il reperto semeiologico delle urine. Fra un attacco e l'altro di ematuria sono decorsi sempre vari giorni e pur tuttavia le urine raccolte anche 28 giorni dopo l'attacco contenevano ancora albumina in tracce e qualche cilindro ialino. Dato che non vi fosse lesione renale permanente come spiegare la presenza dell'albumina e dei cilindri a tanti giorni di distanza dall'avvenuta ematuria? È questo forse il punto più debole dell'argomentazione; ma, data l'etiologia e la patogenesi che vedremo avrebbe avuta nel nostro caso la forma morbosa, non mi riuscirà difficile dimostrare che quella leggiera albuminuria e cilindruria

non si debbono interpretare, dato che mancano gli altri sintomi, siccome espressione di una nefrite cronica preesistente: ma possono tenere a tutt'altra lesione.

*
* *

Giunti a questo punto non ci resta altro a considerare che l'ematuria sintomatica da cause generali (ematuria tossica).

È noto che sotto l'infezione malarica l'organismo umano può andare soggetto a perdite di sangue per varie vie.

Già gli antichi nosografisti avevano notato il fatto e attribuivano ad un genio epidemico la frequenza colla quale era dato loro riscontrare emorragie di origine malarica più in un anno che in un altro, più in una stagione che in un'altra. Torti (12) parla di una forma haemorragica perniciosa e fa dei quadri splendidi di forme cutanee emorragiche da lui attribuite alla malaria. Il Puccinotti (13) riferisce fra gli altri il caso di una donna che durante l'accesso intermittente mostrava il volto e le estremità macchiate da ecchimosi e nella quale l'infezione malarica aveva tanto alterato la tessitura dei vasi che il solo tocco le produceva « un livido ». Ma anche osservatori più vicini a noi riportano innumerevoli casi di emorragie certamente dovute all'infezione malarica.

J. Wickham Legg (14) descrive una malattia caratterizzata dalla presenza nelle urine di una certa quantità di sangue con i sintomi generali che ricordano molto un attacco di febbre intermittente. Esclude in questi casi l'azione dell'eredità, del freddo, del sistema nervoso; in un terzo dei casi l'autore ha notato febbre intermittente. Dice che tutti sono guariti colla somministrazione di chinino.

Dalla descrizione che ne fa e soprattutto dal criterio terapeutico siamo certi che qui si tratta di vera ematuria e non di emoglobinuria. Si sa quanto siano state confuse, fino a questi ultimi tempi, queste due malattie, e come sotto il nome di ematuria molti autori descrivono casi di vera e propria emoglobinuria. Nel caso speciale però anche il criterio terapeutico ci dice trattarsi qui di ematuria.

Sappiamo infatti con quanta prudenza e spesso con quale risultato disastroso si deve somministrare il chinino agli emoglobinurici. Il Legg nelle forme descritte lo dà invece come sicuro per la guarigione.

Il Malherbe (15) racconta di un infermo di febbri malariche che sotto l'influenza della congestione viscerale determinata dall'accesso di febbre e dall'aumento di pressione nei vasi capillari ebbe una enterorragia. La medicazione chinica fece cessare la febbre e l'enterorragia.

Ricorda che in questa infezione si possono avere emorragie da tutti gli organi: epistassi, emottisi, ematemesi, ematurie, e che tutte cedono al chinino. La disposizione individuale interviene per favorire lo scolo di sangue da una via più che da un'altra, così la gastrorragia complica gli accessi intermittenti degli alcoolisti, le menorragie quelli delle donne con disturbi mestruali. L'emorragia può essere l'unico sintomo della infezione.

E. M. Sinclair (16) parla dell'epistassi intermittenti di origine palustre trattate e guarite col solfato di chinino.

Il Mackenzie (17), il Bruno (18), portano dei casi bene accertati di emorragie retiniche dovuti alla malaria.

Il Sorel (19) nel 1881 descrisse un caso molto simile al mio. Un uomo affetto da febbri intermittenti e da anemia palustre si presenta all'ospedale per nuovi accessi febbrili a tipo quotidiano. Durante 5 giorni gli accessi vennero alle 11 del mattino e tutte le volte le urine furono emesse sanguigne durante tutto il periodo febbrile, mentre nell'intervallo fra un accesso e l'altro esse erano assolutamente chiare o poco mescolate con sangue. L'ematuria appariva nelle urine prima della febbre nel periodo del freddo e l'A. la crede il risultato di una congestione localizzata all'apparecchio renale in rapporto con l'ischemia periferica dello stadio del freddo. In questo caso pure vi era vera ematuria.

Leggendo questo ed altri casi consimili nei quali l'ematuria coincide col periodo del freddo, non si può fare a meno di non pensare alle descritte emoglobinurie ed albuminurie da freddo e non può non trovarvisi un qualche nesso patogenetico: ma a considerare ciò andrei troppo fuori del tema impostomi; mi basta l'averlo accennato.

Manson (20) insiste sulla frequenza degli accidenti emorragici nella malaria quali le epistassi, le enterorragie, l'ematemesi e la più frequente l'emorragia renale.

Essa, dice l'A., ha dato il nome alla febbre ittero-ematurica, la quale va interpretata come un avvelenamento malarico acuto. Il sangue può trovarsi nelle urine o con i suoi globuli rossi o con l'emoglobina.

Evidentemente l'A. ha riportato i due fenomeni oltre che alla stessa causa anche allo stesso meccanismo o almeno non distingue bene la forma emoglobinuria dalla forma ematuria che può aver riscontro nelle emorragie avvenute in altri territori vasali. L'emoglobinuria infatti così come va considerata nella maggior parte dei casi non si può mettere neppure lontanamente in raffronto con una ematuria. Solo alcune forme di emoglobinuria e precisamente quelle di origine renale possono avere un riscontro diretto con l'ematuria. Questo punto di contatto delle due affezioni fu ultimamente ben definito dallo Schupfer (21) nel suo lavoro sull'azione dei reni nell'emoglobinuria.

Il Blanc (22) racconta di un giovane di 23 anni preso da febbre intermittente quotidiana di cui si libera col chinino.

Il 7 aprile la febbre ritorna ed è accompagnata da emorragia da un dente cariato che dura tre ore. Il giorno 8 aprile l'infermo è colto da dolore di testa, convulsioni, perdita di coscenza, contratture. Si pratica un clistere di 2 gr. di chinino, ma lo stato grave persiste e dopo un'ora muore.

All'autopsia si trova una emorragia cerebrale del lobulo parietale inferiore a livello della plie courbe.

In questo caso la malaria ha leso due volte il sistema vascolare dell'infermo, la prima volta causa occasionale è stato il trauma dentario, giacchè si sa per le ricerche di Verneuil e Marnillet (23) che la malaria ha grande influenza sulla

apparizione delle emorragie consecutive a trauma, la seconda volta ha leso di per sè la continuità di un vaso cerebrale conducendo a morte il paziente.

De Giovanni (24) racconta di un ragazzo di 11 o 12 anni delle campagne pavesi, il quale affetto da alcuni mesi da febbre intermittente, urinò sangue al momento del brivido. Il chinino lo guarì.

Koch (25) narra di un bambino di 6 anni affetto da febbri malariche, il quale al secondo attacco di febbre fu colto da emottisi infrenabile che lo condusse alla morte in meno di 24 ore. All'autopsia non si trovò nulla all'infuori della milza ingrandita. Il soggetto aveva sofferto altre volte per emorragie gengivali. L'A. lo riporta come un caso di emofilia in malarico.

Finalmente riferirò che Lieugeois (26) ha riportato casi di metrorragie da causa palustre avvenute dopo il parto.

Qual' è la patogenesi di queste emorragie e più specialmente ematurie di origine malarica? Richiamandoci alla mente il meccanismo col quale l'infezione malarica danneggia l'organismo umano, vediamo che tutte le alterazioni si possono ridurre, sia a lesioni meccaniche per accumulo di parassiti e di pigmento nei vasi e negli endoteli; sia a lesioni chimiche per azione della tossina segregata dagli ematozoi.

In tre modi quindi si può concepire secondo me l'ematuria malarica:

*a*) La tossina malarica (intuita per il primo dal Baccelli (27), ammessa anche da Marchiafava e Celli (28)), induce la paralisi dei nervi vasomotori di un dato territorio vasale (Baccelli) (29), il tono dei vasi diminuisce, si ha un riempimento dei vasi sanguigni più piccoli, donde l'emorragia;

*b*) Le pareti vasali si alterano o per trombosi parassitaria del vaso o per alterazione delle cellule parietali prodotte dal pigmento, non resistono più alla pressione che, nel momento dell'accesso, è aumentata negli organi interni e si produce l'emorragia;

*c*) Tutte e due le cause agiscono contemporaneamente.

Colla prima patogenesi, cui abbiamo accennato, le ematurie malariche si ravvicinerebbero molto a quelle angioneurotiche (Klemperer - De Giovanni).

A conforto di questo modo di concepirle stanno altri fatti raccolti nella letteratura medica, vale a dire altri epifenomeni occorrenti in malarici, dipendenti dalla infezione e che vanno certamente interpretati come prodotti delle angio-paralisi.

E così le osservazioni di Kaposi (30) e di Guelliot (31) sulla orticaria palustre; gli edemi delle gambe in cachettici malarici descritti dal Gross (32); le altre alterazioni cutanee descritte dal Loriga (33); le stesse diarree palustri del Lardier (34) sono bene spiegate con alterazioni nella innervazione dei vasi indotte dalla malaria. In questo senso veramente io credo che si debbano interpretare una parte delle emorragie e precipuamente delle ematurie occorrenti in malarici. E per attenerci ai casi riportati più su, quelli di Malherbe, di Sinclair, di Manson, di De Giovanni, possono bene concepirsi avvenuti col meccanismo di cui discorriamo. Io credo che una caratteristica possa distinguerle nettamente dalle altre ed è la fugacità del fenomeno emorragia che dura tanto quanto la febbre o poco più.

Ma molti altri casi, forse la maggior parte, debbono essere concepiti come avvenuti nel secondo modo e che cioè oltre al disturbo vaso-motorio e alla cresciuta pressione sia intervenuta l'alterazione delle pareti vasali dovuta ai plasmodi ed al pigmento per produrre l'ematuria. Questo dico tutte le volte che l'emorragia è immanente e non fugacissima e che cessata lascia dietro sè qualche altro disturbo (albuminuria). Nel mio caso, per esempio, si concepirebbe con la prima ipotesi l'insorgere della ematuria ed il mantenersi per tutto il tempo in cui dura la febbre; ma resterebbero indimostrati due fatti. Parlando di uno degli accessi di ematuria sofferti dal mio infermo ho detto che le urine furono tenute separate quelle emesse al principio della febbre e quelle emesse ad accesso febbrile quasi finito; le prime erano rosso-gialle con poche emazie, le altre rosso-oscure con moltissimo sangue. Ora io ragiono: se l'accesso ematurico fosse prodotto soltanto da alterazioni vaso-motorie si sarebbe dovuto avere tutto il contrario. È infatti sul principio dell'accesso febbrile che i veleni malarici si versano nel sangue e producono i loro effetti tossici e quindi la presunta paralisi vasomotrice, la quale in questo momento sarebbe anche aiutata dall'accresciuta pressione del sangue del viscere per produrre l'ematuria.

Nel mio caso invece furono le urine emesse quando la temperatura era sul declinare quelle maggiormente sanguigne. Inoltre, anche la persistenza dell'albuminuria e della cilindruria non si spiega punto, ammettendo solo l'origine angionevrotica del fenomeno.

Noi vediamo che nei casi riportati e descritti dagli autori come di origine nervosa l'emorragia comincia e finisce quasi di un colpo senza lasciare traccia di sè neppure al tavolo anatomico. Nel nostro caso l'ematuria fu seguìta dall'albuminuria e dalla cilindruria, le quali ci attestano che qualche alterazione del rene o dei suoi vasi deve essere rimasta. Invece, ammettendo la seconda patogenesi resta molto facile il pensare come le pareti vasali permanentemente alterate nel modo descritto permettano la fuoriuscita di un po' di albumina e di qualche emazia anche nei periodi afebbrili. È per queste considerazioni che più avanti ho detto che l'albuminuria e la cilindruria del periodo afebbrile si potevano spiegare senza una vera nefrite, la quale, abbiamo veduto, si deve escludere oltre che per lo scarso reperto semeiologico delle urine anche per la mancata ipertrofia del cuore.

Il modo dunque col quale credo si debba intendere questa ematuria malarica e le altre consimili le fa nettamente differenziare tanto da quelle puramente essenziali, quanto da quelle malariche di pura origine angio-paralitica ed è necessario perciò farne una entità morbosa distinta.

Ma il ragionamento clinico ci può condurre anche più avanti a stabilire cioè la sezione del rene ove presumibilmente accade l'alterazione vasale. In mancanza di osservazioni anatomiche di questo genere io credo che sia prezzo dell'opera vedere fino a qual punto si può giungere con l'indagine clinica.

Nel mio caso ed in molti altri riportati da altri autori la quantità dell'urina durante l'attacco è stata qualche volta sotto la quantità normale, mentre non si sono avute modificazioni essenziali nel peso specifico. Dopo finito l'accesso

l'urina ha aumentato sempre nella quantità. Il non aver trovato diminuzione sensibile nella eliminazione dei principii solidi mi fa pensare che i canalicoli contorti sieno rimasti illesi, e che quindi l'emorragia non si sia prodotta nelle arteriole efferenti che li circondano.

Più probabile è invece che l'emorragia sia avvenuta in alcuni glomeruli; l'eliminazione dell'acqua è stata perciò disturbata un poco durante l'accesso, finito il quale vediamo aumentare la quantità dell'urina. La poca diminuzione durante l'ematuria si spiega pensando che pochi sieno stati i glomeruli che hanno dato l'emorragia e che quindi gli altri poterono seguitare a funzionare regolarmente. Questo mio modo di vedere ha l'appoggio di alcuni fatti ben accertati. Bonome (35) descrisse nelle pecore una malattia molto analoga alla malaria umana e vide che l'ematuria è in essa prodotta da emorragie riscontrate nelle anse glomerulari. E nella stessa malaria umana Bignami (36) e Benvenuti (37) trovarono che la pigmentazione è maggiore nei glomeruli e che qualche volta i granuli di pigmento sono racchiusi negli stessi endoteli glomerulari.

Ma il nostro caso offre l'opportunità ad un'ultima osservazione. Fino ad ora ho parlato sempre di emorragia ed ematurie. Ci si può domandare: il sangue trovato nelle urine è fuoriuscito per diapedesin o per rexin? La questione non è oziosa. Per le ematurie essenziali abbiamo veduto che la maggior parte degli autori sono d'accordo nell'ammettere la diapedesi; verosimilmente anche il sangue che si riscontra nelle urine da stasi e in molte forme di nefriti acute fuoriesce dai vasi per diapedesi; e per altre emorragie di origine certamente malarica la diapedesi è pure ammessa da molti, così Bignami e Bastianelli per l'emorragie puntiformi del cervello.

In queste ematurie il sangue come fuoriesce? Ecco: almeno nel mio caso posso affermare che ciò sia avvenuto per rexin e fondo il mio concetto non tanto dall'aver ritrovato il sangue in grande quantità e coagulabile nelle urine, quanto sopra altre ragioni. Bignami (38) parlando della malaria congenita dice di non aver mai trovato parassiti nel poco sangue stravasato nelle emorragie puntiformi del cervello, e neppure nei globuli rossi che fanno parte di essudati emorragici. Ciò forse si spiega ammettendo una grave alterazione delle proprietà fisiche dei globuli rossi parassitiferi consistente in una diminuita elasticità per la quale fuoriescono dei vasi meno facilmente dei globuli rossi normali. Nel nostro caso come ho detto sopra ho trovato i parassiti malarici nei globuli rossi dell'urina, e quindi ritengo che l'emorragia sia avvenuta per rexin.

Ho detto che nel « mio caso » ammetto la rexin, perchè in molti altri di ematuria malarica e forse in tutti quelli che hanno per patogenesi solo il disturbo vasomotorio prodotto dalla tossina malarica, ritengo che l'emorragia avvenga come nelle analoghe ematurie angioneurotiche, ciò per diapedesi. Credo che non la causa etiologica che è unica; ma il modo col quale essa esplica la sua azione, cioè la diversa patogenesi debba influire ed effettivamente influisca sul modo speciale di produzione dell'ematuria.

Dalla osservazione dei casi registrati nella letteratura e dall'analisi minuta di questo osservato da me, credo che l'emorragie e rispettivamente ematurie malariche si possono dividere, per riguardo alla patogenesi in tre classi:

*Ematurie da nefrite acuta* in rapporto con l'alterazione parenchimale del rene prodotta dal virus malarico: non hanno importanza come ematuria, ma solo come sintoma dell'attacco renale.

*Ematurie tossiche* di breve durata coincidenti col periodo febbrile e che sono legate a disturbi tossici dei nervi vasali; si rannodano alle ematurie angio-neurotiche.

*Ematurie meccanico-tossiche* coincidenti pure col periodo febbrile di durata maggiore seguite da un periodo più o meno lungo di albuminuria e di cilindruria, senza le alterazioni parenchimali della vera nefrite ed in rapporto colla trombosi pigmentaria dei glomeruli, con le alterazioni endoteliali prodotte dai parassiti e dal pigmento, e come momento determinante, con il disturbo vasomotorio di origine tossica prodotto dall'infezione malarica.

30 giugno 1900.

## LETTERATURA.


1. A. Malherbe et F. Legueu. *Des hématuries essentielles.* Gazette des Hôpitaux, 19 ott. 1899.
2. De Giovanni. *Intorno alle ematurie idiopatiche.* Commentari di Clinica Medica, vol. I, 1890.
3. Senator. *Ueber renale Hämophilie.* Berlin. Klin. Woch., 1891.
4. Klemperer. *Ueber Nierenblutungen bei gesunden Nieren.* Deut. Med. Woch., N. 9, 1897.
5. Grosglisk. *Ueber Blutungen aus anatomisch unveränderten Nieren.* Sammlung Klinischer Vorträge, 1898, N. 203.
6. Poliakoff. *Ueber einen Fall von Nierenblutung angioneurotischen Ursprungs.* Deut. med. Woch., 1899, N. 44.
7. De Giovanni. *Intorno alla ematuria neuropatica.* Arch. italiano di Clinica Medica, 1896.
8. Guyon. *Maladies des voies urinaires.*
9. Rem-Picci. *Sulle lesioni renali da malaria.* Policlinico, vol. V-M., 1898.
10. Rem-Picci, l. c. Osservaz. 5ª–13ª.
11. Malherbe et Legueu, l. c.
12. Torti. *Therapeutice specialis,* ecc.
13. Puccinotti. *Storie delle febbri intermittenti di Roma negli anni 1819-20-21.*
14. I. Wickham Legg. *On Paroxismal Haematurie.* St. Bartholomew's Hospital Reports, vol. X, p. 71, 1874.
15. Malherbe. *Fièvre paludéenne hémorragique.* Journ. de méd. de l'Ouest, 1875, II Trim.
16. E. M. Sinclair. Brit. Med. Journ., 1876, 21 ott.
17. Mackenzie. The Lancet, 6 ott. 1877.
18. Bruno. New Orleans and Surg. Journ., 1884, XI, N. 6.
19. Sorel. *Note sur un cas de fièvre tellurique avec hématurie intermittente.* Union Médicale, agosto 1881.
20. Manson. *Malarial haemorrhage.* Trans. of the Medic. Soc. of Virginia, 1886.
21. Schupfer. *L'azione dei reni nell'emoglobinuria.* Atti R. Acc. Med. di Roma, An. XXV, 1898-99, fasc. IV.
22. H. Blanc. *De l'accès pernicieux apoplectiforme avec et par hémorragie cérébrale.* Arch. de Méd. milit., juin 1887.
23. Marvillet. *Des hémorragies traumatiques qui surviennent chez les paludéens.* Thèse de Lyon, 1882, 5 ag.
24. De Giovanni. Comm. di Clinica Medica, vol. I, 1888, p. 429.
25. Koch. *Haemophilie occurring in Malaria.* Brit. med. journ., 7 giugno 1890.
26. Lieugeois. *Metrorragie de cause paludéenne après la délivrance.* Act. Tocol., genn. 1891.
27. Baccelli. *Das Wesen der Malariainfection.* Deutsch. Med. Woch., 1892, N. 32.
28. Marchiafava e Celli. Atti R. Acc. Medica di Roma, 1887-88.
29. Baccelli. *Sul meccanismo della infezione malarica.* Gazz. Ospedali, 1892, N. 128.
30. Kaposi. *Traité des maladies de la peau.* Trad. de Dojen et Besnier, T. I, p. 417.
31. Gueillot. *Observation d'urticaire paludique.*
32. Gross. Philad. Med. and Surgic. Rep., A. 1875.
33. Loriga. *Manifestazioni cutanee da malaria.* Spallanzani, 1889.
34. Lardier. *De la diarrhée de cause palustre.* Union médicale, 6 sett. 1881, p. 385.

35. BONOME. *Ueber parasitäre Ictero-Hämaturie der Schafe.* Virchow's Archiv, CXXXIX, 1895.
36. BIGNAMI. *Ricerche sull'anatomia patologica delle perniciose.* Atti R. Acc. Medica di Roma, Anno XVI, vol. V, serie II, 1890.
37. BENVENUTI. *Contributo all'anatomia patologica delle perniciose.* Policlinico, vol. III-M. Anno 1896.
38. BIGNAMI. *Sulla questione della malaria congenita.* Suppl. Policl., 28 maggio 1898.

---

## III.

# Le scoperte del Prof. Grassi sulla malaria.

Riceviamo dal dott. Ronald Ross, professore dell'Università di Liverpool, la lettera che pubblichiamo più sotto intorno alle *scoperte del prof. Grassi sulla malaria.*

Le scoperte scientifiche non sogliono sbocciare improvvise dal cervello del genio; ma sono preparate dall'attività di molte energie, che riuniscono elementi più o meno direttamente utili.

Se il merito maggiore spetti a chi ha iniziato il lavoro, a chi l'ha fatto di più progredire, a chi l'ha sintetizzato e presentato meglio, è discusso a proposito d'ogni cosa nuova.

Nessuna meraviglia se un dibattito simile nasce a proposito d'una dottrina che all'importanza scientifica unisce applicazioni pratiche immediate, che mira direttamente a redimere dalla malaria e rendere al benefico lavoro dell'uomo larghe estensioni di territorio.

*Il Policlinico* è lieto di aprire le sue colonne a tale questione e a uomini di tanto valore. Lascia a ognuno libertà di opinione. Nè preconcetti scientifici, nè considerazioni personali, nè cieco amore di patria, nè servilità verso gli stranieri gli impediranno di mantenere la polemica nel campo dei fatti.

*Gentilissimo signor redattore,*

Il prof. GRASSI, in un suo lavoro di recente pubblicazione intitolato « Studi di uno zoologo sulla malaria », ha cercato con destrezza da polemica (non risparmiando perfino citazioni di mie lettere private) di portar discredito sulle mie ricerche intorno la malaria, collo scopo di attribuire a sè stesso una fama immeritata per le recenti scoperte. Siccome molte persone in Italia potrebbero facilmente essere indotte in errore dalle asserzioni del prof. GRASSI, nutro fiducia ch'Ella vorrà farmi giustizia colla pubblicazione di questa breve protesta contro le sue pretese.

I fatti in verità stanno così: Le mie ricerche sulle relazioni tra la malaria e le zanzare *mosquitos,* secondo la teoria del LAVERAN e MANSON, datano dal maggio 1895.

Dopo laboriosi ed inutili tentativi per coltivare i parassiti umani in zanzare del genere *Culex,* riuscii a coltivare delle semilune in alcune zanzare del genere *Anopheles* nell'agosto e nel settembre del 1897.

Sul punto di ottenere un risultato, il mio lavoro fu interrotto. Però, l'anno dopo stabilii l'intera storia della vita dell'*emosporidio pigmentato* in zanzare per mezzo delle mie ricerche sugli *emosporidii* di uccelli; e nel luglio ed agosto 1898 infettai per via di esperimento più di una trentina di uccelli in buona salute colle morsicature di tali insetti.

Essendo io allora ufficiale sotto il Governo nelle Indie, dovetti interrompere una seconda volta e lasciare incomplete le mie ricerche sulla malaria umana. Però nel frattempo i miei risultati erano stati pubblicati in breve dal MANSON e da me stesso. Il primo saggio sulla coltivazione dei *Proteosoma* nelle zanzare effettuata da me fu pubblicato da MANSON

nel *British Medical Journal* il 18 giugno 1898. GRASSI mostra d'ignorare questa pubblicazione, mentre si direbbe ch'essa abbia ispirato il suo lavoro, che egli ci asserisce aver cominciato il 25 luglio! In quest' epoca appunto, tre anni dopo il cominciamento delle mie ricerche, il GRASSI *cominciava* le sue sulla teoria delle zanzare, nè fu prima del 1° novembre 1898, cioè più che tre mesi dopo la pubblicazione della storia della vita dell'*emosporidio* e del metodo d' infezione da me messo in piena luce, che lui ed i suoi colleghi potettero ottenere qualche risultato. Perduto fin allora in una massa di errori, vi riusciva, per quanto ei voglia nasconderlo, soltanto dopo aver seguìto i miei metodi e le mie osservazioni. Nè restava alcuna difficoltà seria da superare. Grazie al SIMOND, MAC CALLUM e MANSON, la spiegazione dei « flagella » era già data. In conseguenza dei miei lavori era già comunemente nota l'apparizione, la posizione, e lo sviluppo dei zigoti negli insetti; la funzione degli sporozoiti nelle glandole salivari già stabilita; il modo d'infezione già dimostrato e la tecnica necessaria già pubblicata. Di più l'ospite del parassita estivo-autunnale era definitivamente indicato, avendo io dimostrato colle mie ricerche l'inospitabilità dei « mosquitos grigi » e « listati » (*Culex*) e la ospitabilità dei « mosquitos dalle ali macchiate » (*Anopheles*), fatti e nomi che un osservatore acuto potea di leggieri seguitare ed interpetrare, come difatti fece il GRASSI.

Dopo tutto ciò, che altro restava a fare? Non altro che il ripetere materialmente le medesime osservazioni sopra le altre specie di *emosporidii*. È ridicolo l'arrogarsi il merito della scoperta originale, come fa il GRASSI, per un sì semplice lavoro eseguito, mentre io mi trovavo occupato in altri lavori.

I fatti sono incontestabili. Essi trovansi largamente ricordati in una serie di lettere mie al MANSON, LAVERAN ed altri; in resoconti al Governo delle Indie, in una serie di pubblicazioni stampate, e nella storia contemporanea ed imparziale del NUTTALL. Poichè essi sono fortemente contrarii alle pretensioni del GRASSI, egli ha fatto il possibile per oscurarli o negarli nettamente. Così ognuno competente sul soggetto ammette che le mie investigazioni sugli *emosporidii* degli uccelli fornirono la soluzione fondamentale del problema della malaria. Però il prof. GRASSI, mentre riconosce la mia priorità in questa ricerca, d'altra parte ha sempre cercato di non farne gran caso come di cosa di poco momento, e d'attribuire a sè stesso il lavoro di maggior importanza, la malaria umana!

Nè contento di ciò egli cerca nel suo ultimo libro di screditare le mie ricerche sulla malaria umana per mezzo d'una tela di fallaci ingenuità, contorsione di fatti, omissione di date ed attacchi sulla mia veridicità. È impossibile fare un minuto esame nel corso di questa lettera di tutto ciò ch'egli dice, nè val la pena: al presente mi limiterò principalmente a dichiarare che la maggior parte delle sue critiche sono assurde. Darò solo un cenno di due di esse a titolo di saggio.

Egli dice che i *mosquitos* colle ali macchiate, nei quali io pel primo trovai i zigoti del parassita estivo-autunnale nel 1897, potevano aver previamente morsicato un altro animale. La seconda frase nella pubblicazione dove si descrivono gli esperimenti (*British Medical Journal*, dec. 18th, 1897, pag. 1786), asserisce che tutti i miei esperimenti, fatti allora, questi compresi, furono eseguiti sopra *mosquitos* da me allevati dalla larva! Più tardi realmente (*British Medical Journal*, feb. 26th, 1898), faccio menzione del caso della formazione di *zigoti* in un *mosquito* grigio, che, com'è ivi detto espressamente, non fu da me allevato dalla larva; ma ciò non ha nulla a che fare cogli esperimenti precedenti, i quali, come ho detto, sono notevoli per essere stati eseguiti sopra *mosquitos* colle ali macchiate *allevati dalla larva in bottigliette.*

Dico che gl'insetti furono allevati dalla larva; che motivi ha il prof. GRASSI per asserire il contrario? Era egli al mio fianco quando feci le osservazioni? Cosa ne sa lui?

Il fatto si è che egli non ne sa e non ne può saper nulla, ma asserisce ciò soltanto per ingannare coloro che non conoscono i miei scritti.

Ancora, egli si sforza di dimostrare che i miei *mosquitos* dalle ali macchiate non erano *Anopheles*. Io posso provarlo in quattro modi:

1° per mezzo della descrizione delle uova pubblicata nel mio lavoro del 18 dicembre

1897, una descrizione che, come il GRASSI conosce molto bene, non può applicarsi che ad uova di *Anopheles;*

2° pel fatto che i *mosquitos* colle ali macchiate furono mostrati al dott. DANIELS, membro della spedizione britannica in India per la malaria, nel dicembre del 1898, ed egli ha attestato che erano *Anopheles;*

3° pel fatto che alcuni campioni spediti dallo stesso prof. GRASSI sulla fine del 1898 furono da lui dichiarati essere *Anopheles;*

4° pel fatto che alcuni campioni mandati al Museo Britannico furono giudicati *Anopheles.*

Ho detto che il prof. GRASSI ha citato alcune mie lettere private. Spiegherò adunque in quali circostanze furono queste lettere da me scritte. Il 4 novembre 1898 il dottore EDMONDSTON CHARLES, un signore che finora non ho ancora veduto, e col quale non avevo mai mantenuto alcuna corrispondenza per lo innanzi, aprì con me una corrispondenza epistolare da Roma. Nelle sue lettere egli descrive come il suo amico prof. GRASSI era seriamente dedito allo studio dei miei scritti, e con che entusiasmo egli vedeva le mie ricerche (specialmente quelle sulla malaria umana, ch'egli ora sì fortemente condanna!) e si rivolgeva a me domandando preparati ed ulteriori informazioni, onde dare al prof. GRASSI i mezzi di confermare le mie ricerche. Queste furono da me comunicate senza alcuna riserva; e sono appunto le mie risposte al dott. CHARLES di cui il prof. GRASSI fa uso nella sua polemica contro di me.

Debbo aggiungere che il mio desiderio di fornire informazioni cessò allorchè vidi che il prof. GRASSI, malgrado l'entusiasmo da lui spiegato per le mie ricerche, in fine mancò di riconoscere nelle sue pubblicazioni l'aiuto da me apportatogli. Con molto piacere pubblicherò in extenso tali lettere che ho ancora con me, se ciò è nel desiderio del dott. CHARLES e del prof. GRASSI.

Una delle più interessanti fra queste è quella in data del 25 novembre 1898, dove il dott. CHARLES dice d'aver trovato il prof. GRASSI intento a leggere nel suo laboratorio. « Egli aveva davanti, dice il dott. CHARLES, il *British Medical Journal* colla vostra lettera del 18 dicembre 1897, e sembrava convinto che la vostra descrizione del *mosquitos* si riferiva all'*Anopheles claviger;* » in quella stessa occasione il dott. CHARLES mostrava al GRASSI uno specimen di zigoti di uccelli. Poche ore dopo, secondo il CHARLES, GRASSI trovava degli zigoti derivati da semilune in *Anopheles claviger!* e questa scoperta veniva comunicata alla R. Accademia dei Lincei il 28. Strana coincidenza! Eppure il prof. GRASSI reclama per sè stesso il merito della scoperta dell'ospite definitivo del parassita umano!

Il puro fatto si è che le ricerche del prof. GRASSI sopra la teoria delle zanzare della malaria sono completamente fondate sopra le mie, ed egli non ha riconosciuto i suoi obblighi, ed ora si sforza di screditare le mie ricerche per esaltare le sue proprie. È a notarsi che una simile tendenza egli ha mostrato nella sua condotta, tentando prima di portare discredito sopra le recenti scoperte di LOW sulla filaria nella proboscide delle zanzare ed asserendo quindi di aver egli ancora fatto la stessa scoperta.

In questioni di priorità come questa vi sono spesso molti fatti che dapprima restano nascosti. Coloro che hanno letto esclusivamente il GRASSI restano senza dubbio ammirati dell'originalità delle sue ricerche sulla malaria. E pel riconoscimento di quella priorità che io merito, sono obbligato ad autorità come LAVERAN e BLANCHARD in Francia; KOCH in Germania, MANSON e NUTTALL in Inghilterra; CELLI in Italia, e l'*Indian Medical Gazette* in India. Questo giornale (marzo 1899, pag. 97) anzi giudicò gravemente l'opera del prof. GRASSI.

17 settembre 1900.

*Suo devotissimo servo*
RONALD ROSS.

*University College, Liverpool.*



Tip. Nazionale di G. Bertero. (48) L. TRIMANI, *segr. resp.*

Anno VII. Roma, 1° dicembre 1900 Vol. VII-M. (fasc. 12).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

**SOMMARIO.**



I.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. E. Marchiafava

## Sui sarcomi primitivi del fegato

per il dott. ANTONIO DIONISI.

La rarità dei sarcomi primitivi del fegato è ammessa senza restrizione degli autori.

Per convincersi di questo fatto, basta consultare i trattati più recenti di anatomia patologica e i lavori speciali su tale argomento.

I casi di sarcomi primitivi del fegato, riportati da Hanot e Gilbert (1), ammontano appena a quattro [uno di Hoerup (2), due di Lanceraux (3), e uno di Windrath (4)], e gli autori sopracitati non si permettono di tentare neppure la descrizione della *sarcomatosi epatica primitiva*, perchè i fatti sono scarsi e incompleti.

Essi si limitano ad esporre « che questa neoplasia si sviluppa in età poco avanzata, che può produrre dei disturbi analoghi a quelli del cancro e che, dal punto di vista anatomico, riveste alle volte la forma massiccia, altre volte la forma nodulare ed è costituita da cellule rotonde o fusate, che prendono origine dalla tunica esterna delle ramificazioni dell'arteria epatica o della vena porta ».

Arnold (5), descrivendo due casi di *angiosarcoma primitivo del fegato* riporta una tabella dei tumori connettivali primitivi del fegato, dalla quale si rileva, che il numero dei casi raccolti nella letteratura fino al 1890

raggiungeva la cifra di 26; ma la maggior parte erano stati studiati incompletamente, cosicchè era permesso di dubitare se fossero primitivi del fegato; e, in qualche caso, anche se appartenessero alla categoria dei tumori connettivali del fegato.

KAHLDEN (6), ai casi riportati e descritti da ARNOLD aggiunge il caso di WINDRATH, del quale ho già fatta menzione, un caso di RUYTER (4), e un caso osservato da lui.

Tanto ARNOLD che KAHLDEN non fanno menzione dei casi illustrati da MAFFUCCI (8), fin dal 1881, e di un caso di MCKEE (9).

Se si tien conto dei fatti pubblicati dai chirurgi, che dopo le importanti esperienze di GLUCK e di PONFICK « sugli effetti delle asportazioni parziali del fegato », furono autorizzati all'intervento nei tumori del fegato, la letteratura di questo argomento si arricchisce di importanti osservazioni.

I casi di SKLIFOSSOWSKY (10), ISRAEL (11), BARDELEBEN, KÜMMEL (12) e D'URSO (13), rientrano nella categoria di questi tumori.

Recentemente PEPERE (14) ha annunziato di aver studiati quattro endoteliomi del fegato dei quali due emolinfoangiosarcomi, 1 emoangiosarcoma, 1 linfoangiosarcoma endoteliale e d'aver stabilito le differenze anatomiche e cliniche cogli epiteliomi del fegato.

Avendo avuta occasione di osservare anch'io tre casi di sarcomi primitivi del fegato, ho fatto il tentativo di stabilire i caratteri anatomici della sarcomatosi epatica primitiva, tenendo *conto* della casuistica, raccolta nella letteratura.

Designato così il compito di questo scritto, comincio col procedere a un breve esame dei casi, illustrati fino ad ora.

HÖRUP all'autopsia di una donna di 26 anni, morta di pleuro polmonite, trovò nel lobo destro del fegato una massa neoplastica circoscritta, di consistenza quasi molle e disseminata di focolai rammolliti. Con l'esame istologico stabilì che la maggior parte del tumore epatico era composto di cellule rotonde e di una sostanza intercellulare poco abbondante, finamente granulosa. Qua e là esistevano delle travate di cellule fusiformi, la maggior parte voluminose, polinucleate e separate da scarsa sostanza intercellulare.

HÖRUP emise l'opinione che la neoplasia si fosse sviluppata a spese della tunica avventizia delle arterie.

LANCERAUX all'autopsia di un uomo di 28 anni trovò nel fegato nodi neoplasici disseminati, che all'esame microscopico apparvero formati da cellule rotonde e fusiformi.

Inoltre, all'autopsia di una donna, l'addome della quale conteneva un tumore voluminoso, che clinicamente simulava una cisti dell'ovaio, trovò

un tumore del fegato, che aveva la struttura di un *fibroma embrionale globo-cellulare.*

MAFFUCCI riferì su due casi di tumori primitivi del fegato, uno dei quali si era riprodotto solo nel pulmone, l'altro nel pulmone e nelle glandole linfatiche retro-peritoneali. Egli eliminò il dubbio che nel secondo caso il tumore potesse essere considerato come secondario, perchè, scriveva, non può pensarsi ad una neformazione neoplastica secondaria contro la corrente linfatica, sapendosi che i linfatici del fegato vanno a sboccare in parte nelle glandole dell'ilo e in parte nel ligamento sospensorio e nella rete diaframmatica. Il fegato, molto aumentato di volume, era infiltrato di noduli, da una testa di spillo fino ad un grosso pugno, variamente disseminati, i più grandi rammolliti nel centro, i più piccoli duri e circondati da connettivo sclerotico. All'esame microscopico di un nodulo, si notava una serie di alveoli, di forma irregolare, ripieni di elementi cellulari, alcuni rotondeggianti e altri fusiformi, forniti di un nucleo, con nucleoli numerosi e protoplasma finamente granuloso. Ove questi elementi erano abbondanti non si scorgeva sostanza intercellulare, dove poi scarseggiavano la sostanza intercellulare appariva finamente granulosa. Di tratto in tratto fra le cellule degli alveoli se ne notavano alcune polinucleate.

Studiando il parenchima epatico, circostante ai noduli, si scorgevano le cellule epatiche atrofiche, e negli spazi occupati dai capillari si trovava una sostanza finamente granulosa efi brillare insieme, in mezzo alla quale spiccavano cellule rotondeggianti, nonchè alcuni nucleoli finissimi, circondati da una zona pellucida. L'A. interpetrava questi nuclei come cellule in via di formazione negli spazi capillari e credeva che questi elementi andassero poi a costituire la massa del tumore.

L'A. concluse che il suddetto neoplasma s'iniziava dall'endotelio dei capillari, e lo pose tra i sarcomi, che si originano dall'endotelio dei vasi sanguigni.

WINDRATH riferì il caso di un bambino nel 1° anno di vita, la cui autopsia fu eseguita da SCHOTTELIUS. Il fegato era notevolmente ingrandito, e al disotto della capsula di esso trasparivano numerosi noduli di varia grandezza, di colorito rosso-grigio e di consistenza soda. Al taglio si notavano sulla superficie del fegato numerosi noduli, che qualche volta parevano seguire la direzione dei vasi.

La ricerca microscopica mise in evidenza che il tumore era costituito da cellule fusate con protoplasma omogeneo e nucleo rotondeggiante; le cellule erano disposte a fasci iuxtaposti, incrociantisi in tutte le direzioni; qua e là tra gli accumoli di cellule fusate si notava un tessuto a struttura alveolare. Gli alveoli erano piccoli e ripieni di cellule. I limiti del

tumore col tessuto epatico erano poco marcati. Nel tessuto epatico circostante ai nodi, si notava un'infiltrazione interacinosa, analoga a quella che si osserva in una incipiente epatite interstiziale. In alcuni luoghi si poteva dimostrare che il tessuto connettivo, che inviluppa i tre vasi interacinosi, era d'aspetto vitreo e .mostrava un'infiltrazione di cellule fusate, che pareva traesse origine dagli strati esterni della porta: difatti, in alcune sezioni si potevano riconoscere dei noduli nell'avventizia della porta, accanto all'arteria e ai vasi biliari normali. Si notavano anche delle cellule fusate, occupanti il lume di diramazioni portali, tanto che, in alcuni punti, le cellule del tumore riempivano completamente il vaso.

Dalla descrizione di WINDRATH si rileva che il tumore, molto probabilmente, aveva origine dagli elementi avventiziali dei rami portali interacinosi e che era costituito da fasci e cordoni di cellule fusate.

MCKEE riferì di una donna di 50 anni che era stata ricoverata nello ospedale di Strasburgo (Kussmaul) con una ascite abbondante. Dopo il vuotamento del liquido, fu constatato nel lobo sinistro del fegato un tumore duro prominente, grande. La donna morì pochi mesi dopo e fu sezionata da RECKLINGHAUSEN che trovò: pachimeningite cronica: nefrite cronica, ascite abbondante: la vena porta era libera. Il fegato aveva il peso di 3000-4000 gr. e in esso si notavano numerosi noduli della grandezza di una ciliegia: i più grossi nodi erano duri, fibrosi, poveri di vasi: i più piccoli erano molli, ricchi di vasi senza limiti netti col tessuto epatico.

All'esame microscopico si vedevano in mezzo ad alveoli gruppi di cellule, le quali assumevano una colorazione diversa dalla sostanza epatica. L'ordine degli alveoli e delle cellule, contenute in questi, corrispondeva esattamente alla rete capillare, cosicchè, anche dove la sostanza epatica non era più conservata, era facile riconoscere la forma degli acini. Si potè constatare che i gruppi cellulari si trovavano posti dentro i capillari e dentro le piccole vene in un punto della parete, che pareva protrudere dentro il lume. Lo strato delle cellule era unico o molteplice. La parte della parete, insinuantesi nel lume del vaso, constava di connettivo fibroso, povero di cellule, spesso, che era in connessione col connettivo interstiziale. Le cellule nei vasi erano rotonde, ovali o poligonali con grosso nucleo, che occupava completamente ogni cellula. Cellule piccole erano rare: si notavano anche cellule giganti. Nei nodi più piccoli le cellule epatiche apparivano atrofiche: nei più grossi erano notevolmente alterate e qualche volta completamente scomparse.

Il 1° caso di ARNOLD riguarda un giovinetto di 15 anni, che presentava un grosso fegato, del peso di gr. 3125, nel lobo destro del quale si notavano innumerevoli, piccolissimi tumoretti grigio rossastri, di grandezza

variabile da una ciliegia a una noce, sparsi esclusivamente nel lobo destro. Il lobo sinistro non conteneva alcun nodulo.

La porta era nel suo tronco completamente ripiena di una massa grigio rossastra sporca, che si estendeva fino al luogo d' imbocco della vena splenica. In nessun altro organo si trovarono tumori.

La ricerca microscopica dimostrò la struttura degli angiosarcomi alveolari: si vedevano nidi cellulari rotondeggianti oppure fasci allungati di cellule, qualche volta disposte a rete, e di solito intrecciate con vasi sanguigni.

Le cellule avevano una forma rotondeggiante e contenevano grossi nuclei vescicolari. In alcuni fasci la forma delle cellule era più allungata e la loro posizione intorno ai vasi più radiale, cosicchè ne veniva l'aspetto del *sarcoma tubuloso.*

Nella massa di tumore si notavano processi degenerativi, necrosi anemiche, degenerazione grassa, granulare o ialina; quest'ultima fu trovata spesso alla periferia del vaso.

L'A. stabilì i rapporti del tumore con i vasi interacinosi e colle diramazioni capillari. Notò inoltre che vasi sanguigni e vasi linfatici erano ripieni di masse di tumore.

Il 2° caso di Arnold riguarda un vecchio paziente di 53 anni, che accusava disturbi della digestione, era itterico, e aveva ascite abbondante. Alla sezione erano stati trovati nell'omento e nel mesenterio, ricchi di grasso, una notevole quantità di noduli rossastri, molli. Il fegato era fortemente ingrandito e alla superficie appariva granuloso; il connettivo interacinoso era aumentato. Il lobo destro del fegato conteneva un grosso tumore, costituito da una massa molle midollare, nella quale si notavano isole necrotiche giallo-citrine. Alla periferia del tumore si notavano piccoli noduli prominenti: nella vena cava si contenevano masse di tumore. In nessun altro organo vi erano tumori, tranne nel polmone, dove si osservavano noduli embolici.

Arnold fece notare che il tessuto connettivo era aumentato e convertito in un tessuto dell'aspetto di quello di granulazione, con disposizione a cordoni e a fasci. In alcuni punti si notavano accumoli rotondeggianti di cellule sarcomatose fusate, e, sparse qua e là, anche cellule giganti. Qualche volta si aveva l'impressione, che masse di cellule giacessero in spazi rivestiti di endoteli. Anche nei più grossi noduli la struttura era la stessa.

Il rapporto della neoformazione coi vasi appariva ben dimostrato, perchè questi stabilivano col loro decorso l'architettura della neoformazione.

La struttura dei noduli metastatici era la stessa.

Ruyter ebbe occasione di osservare in un neonato di 10 giorni, un tumore del fegato che occupava tutto l'addome, di consistenza dura e che alla superficie di taglio si mostrava costituito da un tessuto in buona parte grigio-rosso, solcato in più posti da grossi vasi. La ricerca microscopica dette che il tumore era costituito in massima parte di cellule rotonde, tra le quali si trovavano fini fasci di tessuto connettivo: la struttura del tumore era alveolare prevalentemente. In luogo della capsula surrenale sinistra si trovò un tumore della grossezza di una mela.

Sklifassowsky operò in una donna di 24 anni un tumore del fegato fibro-mioma lipomatosum sarcomatodes, che si era sviluppato sul lobo quadrato del fegato.

Israel estirpò il 7 ottobre 1893 un angiosarcoma primitivo del fegato, in una ragazza di 15 anni. Il fegato era enormemente ingrandito, raggiungendo al taglio trasverso 33 cm. La struttura del tumore (Hansemann) era quella di un angiosarcoma telangettasico.

Le cellule sarcomatose si sviluppavano nella parete vasale e seguivano nella loro disposizione i vasi, nel lume dei quali qualche volta si facevano strada.

Kümmel operò una donna di 29 anni per un sarcoma a cellule fusate del fegato, impiantato sopra la cistifellea, della grandezza di una noce avellana e circondato da parenchima sano.

D' Urso illustrò un caso di *endotelioma primitivo del fegato* in una donna di 43 anni, operata dal prof. D'Antona. All'apertura del peritoneo parietale si vide un tumore di colorito rosso violaceo, assai vascolarizzato e a superficie irregolare: questo tumore della grandezza di una testa di adulto non aveva aderenze in basso e ai lati: la sua base d'impianto era nella faccia inferiore del lobo sinistro a circa 5 cm. indietro del suo margine libero, medialmente alla cistifellea. L'inferma morì in 2ª giornata dall'operazione. Non fu permessa l'autopsia.

L'esame del tumore dette i seguenti risultati: il tumore pesava 1200 gm.: al taglio si notava, in prossimità della superficie di sezione del picciolo, una grossa cavità, della grandezza di due pugni d'adulto, contenente liquido sanguinolento. Nella cavità si notavano in alcuni punti produzioni papillari. Il tumore di colorito grigio roseo, irregolare, con chiazze grigiastre e rossastre era molto ricco di sangue e conteneva piccoli spazii cistici, dalla parete dei quali, in forma di vegetazioni, sporgeva la sostanza solida del tumore. L'esame istologico dimostrò che il tumore aveva struttura prevalentemente alveolare ed era costituito da cordoni di elementi poligonali, che in alcuni punti pareva che avvolgessero i vasi sanguigni. Lo stroma era formato da connettivo in molti luoghi mixomatoso e da

numerose lacune sanguigne, risultanti da processi degenerativi degli elementi del tumore.

L'A. dimostrò che il tumore procedeva dall'endotelio dei vasi sanguigni.

Kahlden osservò in un individuo di 32 anni un tumore del fegato che presentava le seguenti note: Il fegato era aumentato di volume: alla superficie apparivano molti noduli confluenti, che nel centro mostravano una depressione ombelicata: il colorito dei noduli in parte era bianco, in parte giallastro.

L'esame microscopico rivelò che la massa principale del tumore consisteva di cellule rotonde con nucleo rotondo o ovoidale, e un tessuto di fine fibre interposto alla massa di cellule del tumore.

I vasi contenuti nel tumore avevano un aspetto vario: qualche volta parevano canali che si fosse scavato il sangue nella massa del tumore, e qualche volta erano solo separati dal tumore da una guaina di connettivo; in tal caso spesso proliferava l'endotelio vasale, assumendo forma eguale alle cellule del tumore. Qualche volta accadeva che la proliferazione dell'endotelio restringesse o chiudesse interamente il lume dei vasi, e allora questi acquistavano una grande somiglianza con un cordone di cellule del tumore. Si notava la presenza di cellule giganti con 4 o 6 nuclei, ricche di protoplasma.

Quanto al rapporto col tessuto del fegato, Kahlden rilevò che in molti punti il tumore sostituiva quasi completamente il tessuto epatico, e solo qua e là tra gli accumoli di cellule neoformate si vedevano alcune cellule epatiche alterate; in qualche punto il tumore si era fatto strada nella rete capillare, invadendo il lume vasale e riempiendolo completamente. Nel residuo del connettivo interacinoso, si notava proliferazione delle cellule fusate, degli endoteli dei vasi sanguigni e anche proliferazione dei vasi biliari. In alcuni punti il tumore aveva struttura alveolare.

Kahlden concluse dall'esame microscopico che la neoplasia apparteneva al gruppo dei sarcomi a cellule rotonde con poca sostanza intercellulare, e alcune piccole cellule giganti con 4-6 nuclei.

Per quanto riguarda la genesi del tumore gli parve probabile che questo si fosse sviluppato dal connettivo interstiziale per proliferazione degli elementi della parete dei piccoli vasi: ma non potè concludere che dappertutto allo sviluppo del sarcoma fosse preceduta una proliferazione connettivale, perchè relativamente spesso trovava noduli di tumore confinati nel tessuto epatico e mancanza assoluta di proliferazione connettivale.

L'accrescimento del tumore si effettuava o per diretto ingrandimento

dei noduli, o per la diffusione nelle vie sanguigne, donde la neoformazione di nodi confluenti.

Nella diffusione nella via sanguigna era da ricercare la ragione della forte stasi nel tessuto epatico ancora conservato e che conduceva alla scomparsa delle cellule epatiche.

ROSENTHAL (15) operò una donna di 41 anni, nella quale sei settimane prima era stato constatato nella parte inferiore dell'addome un tumore duro, rotondo, della grandezza di una testa di bambino.

Colla laparotomia si vide che il tumore aveva origine dal lobulo dello Spigelio e faceva sporgenza dal limite inferiore del lobo sinistro del fegato, raggiungendo la grandezza di una testa di bambino di due anni: aveva colorito brunastro e superficie bernoccoluta e ineguale.

Il tumore fu asportato e la malata guarì.

I caratteri del tumore rilevati da ELSENBERG furono i seguenti: quanto all'aspetto, parti rossastre, dalle quali gemeva sangue scuro, si alternavano con parti grigio-bleu, alcune delle quali avevano consistenza fibrosa e altre erano molli; gemeva da queste liquido sieroso.

Microscopicamente le parti rossastre avevano la struttura dell'angioma cavernoso, e le parti di consistenza fibrosa risultavano di fasci di tessuto connettivo, decorrenti in senso longitudinale o trasversale e di cellule rotonde, ovali o fusate. Non era dimostrabile se questo tessuto fibroso provenisse direttamente dal connettivo interlobulare.

Il tumore fu collocato nella categoria degli *angiomi fibromatodi.*

I casi di PEPERE appartengono a donne dai 43 ai 65 anni.

I tumori hanno sempre la forma di noduli che presentano struttura alveolare o tubulare e nelle cavità contengono elementi sanguigni e linfatici.

Elementi d'origine sono gli endoteli dei capillari sanguigni e linfatici, e, con termine generico, le pareti dei vasi.

Tali tumori si riprodurrebbero nelle glandole linfatiche.

Mentre correggo le bozze di questo scritto ho notizia di un altro caso di sarcoma primitivo del fegato, pubblicato da CESARIS DEMEL (16), con un'accurata raccolta della letteratura di questo argomento.

All'autopsia di un individuo di 67 anni l'A. trovò il fegato molto aumentato di volume per ingrandimento del lobo destro, che era trasformato in una massa neoplastica bernoccoluta, d'aspetto variegato. Sul fondo biancastro della massa del tumore si notavano chiazze rosse, dovute ad emorragie recenti, chiazze nerastre per emorragie antiche e striatura verdastra. Pochi e piccoli nodi di tumore si notavano nel lobo sinistro del fegato; numerosi invece apparivano nella faccia inferiore del diaframma, nel mesenterio e nei polmoni.

L'esame microscopico dei nodi del tumore li mostrava costituiti da tessuto connettivo fascicolato con elementi fusiformi e da cellule fusate e rotonde, alcune delle quali in cariocinesi; si notavano pure cellule giganti.

Tutti questi elementi erano sostenuti da uno stroma reticolato con scarse cellule allungate e stellate.

I noduli di riproduzione del mesenterio, della lamina viscerale del peritoneo, del diaframma e quelli sottopleurici erano costituiti a prevalenza da elementi fusati.

L'A. esclude che il tumore, ch'egli classifica tra i sarcomi a cellule rotonde, o polimorfe, si origini dall'endotelio o dal peritelio dei vasi e sostiene che si origini dal connettivo del fegato, e probabilmente dall'ilo del fegato.

In questo caso insieme al tumore si osservavano nel fegato i caratteri della cirrosi volgare.

Sono giunto così ai casi a me capitati, e che riferisco brevemente.

Il 1° caso riguarda un uomo C. M., cuoco, di anni 73, che quando fu ricoverato all'ospedale era ammalato da circa 11 mesi, con edemi delle estremità inferiori e affanno. Si seppe dal medico, che lo aveva osservato che da alcuni mesi si era notato l'insorgere di una tumefazione in corrispondenza della regione del fegato. Durante la degenza nell'ospedale gli edemi scomparvero e l'infermo migliorò tanto nelle condizioni generali, che potè fare frequenti passeggiate in giardino. Però la tumefazione dell'addome specialmente in corrispondenza dell'ipocondrio destro persistette. Con una puntura esplorativa praticata nella tumefazione si estrasse liquido sanguinolento, che all'esame microscopico risultò costituito quasi esclusivamente da globuli rossi.

All'esame obbiettivo si constatarono i seguenti fatti. Stato di nutrizione generale scadente. In corrispondenza della fossa sopraspinosa sinistra si notò una intumescenza della grandezza di un mandarino, indolente alla palpazione, non spostabile, di consistenza dura elastica. In corrispondenza del 3° spazio intercostale sinistro tra l'emiclaveare e l'ascellare anteriore si notava un'altra tumescenza, un po' più piccola della precedente, dolente anche alla palpazione superficiale, non spostabile e di consistenza duro lignea. La cute non aderiva al tumore; ma mostravosi edematosa ed arrossata.

L'addome si mostrava ingrandito specialmente nel quadrante superiore di destra.

Alla palpazione si poteva stabilire che la grande intumescenza debordava da tutta l'arcata costale di destra e sollevava l'apofisi xifoide dello sterno, piegandola ad angolo retto e raggiungeva il prolungamento della linea mammillare di sinistra.

La palpazione di questa intumescenza faceva rilevare una consistenza duro-fibrosa-elastica, specie nel quadrante superiore di destra.

Dopo circa due mesi di degenza nell'ospedale riapparvero gli edemi delle estremità inferiori, affanno intenso e cianosi. Nelle pleure si constatò presenza di liquido. L'infermo morì in stato cachettico con segni d'insufficienza di cuore.

All'autopsia si notò quanto segue:

All'apertura dell'addome poco liquido sieroso.

Il fegato enormemente ingrandito occupava quasi tutto l'addome: in vicinanza del margine ottuso del lobo destro si riscontrava una cisti della grandezza della testa di un adulto, che conteneva un liquido rugginoso e d'aspetto micaceo, dovuto alla presenza di grande quantità di cristalli di colesterina. La parete di questa cisti constava di connettivo fibroso. La parete anteriore era liscia: la parete posteriore presentava una superficie ineguale per la presenza di nodi di tessuto encefaloide bianco giallastro; alcuni di questi nodi erano ulcerati e ricoperti da cenci necrotici. Un'altra intumescenza si riscontrava nella faccia concava del fegato nella metà destra del lobo destro e questa sporgeva al disotto del margine acuto del fegato.

Al taglio questa intumescenza si mostrava costituita da una massa encefaloide, in mezzo alla quale si notava una cisti dello stesso aspetto di quella descritta.

Esaminando le masse compatte del tumore era dato constatare in esse delle piccole cisti, nelle quali si vedevano emorragie recenti.

Nel lobo sinistro e nel lobo destro si notavano piccoli noduli di tumore, che pareva seguissero il decorso dei vasi sanguigni.

Il tessuto epatico, interposto ai noduli del tumore, presentava i caratteri del fegato da stasi. La milza non era aumentata di volume.

Non si notavano alterazioni speciali negli altri organi, se si eccettui un transudato abbondante in ambedue le pleure, edema polmonare e leggiera ipertrofia di tutto il cuore.

Nel polmone sinistro, in vicinanza dell'ilo, si notavano noduli di riproduzione del tumore del fegato, dello stesso aspetto macroscopico.

Nel sottocutaneo del torace in corrispondenza del 3° spazio intercostale e nel sottocutaneo della fossa sopra-spinosa di sinistra si notavano delle intumescenze, la prima della grandezza di un mandarino, la seconda di una piccola mela d'aspetto encefaloide piuttosto dure, che non avevano contratte aderenze coi tessuti circostanti.

Furono praticate ricerche microscopiche in vari punti del tumore; il risultato fu il seguente

Il tumore, a piccolo ingrandimento, si presenta costituito di nidi cel-

lulari di forma e grandezza varia e da numerosi vasi sanguigni di vario calibro.

Alcuni nidi cellulari sono cinti da tessuto connettivo, altri sono circondati da questo solo parzialmente.

Nella maggior parte dei nidi rotondeggianti l'accumulo degli elementi cellulari è disposto alla periferia dei vasi sanguigni, sotto forma di cordoni cellulari radiali, costituiti per lo più da due file di cellule iuxtaposte. Queste sono poligonali o rotonde con grosso nucleo e ricche di protoplasma. Non si notano tra esse figure mitotiche e solo di rado si veggono cellule giganti.

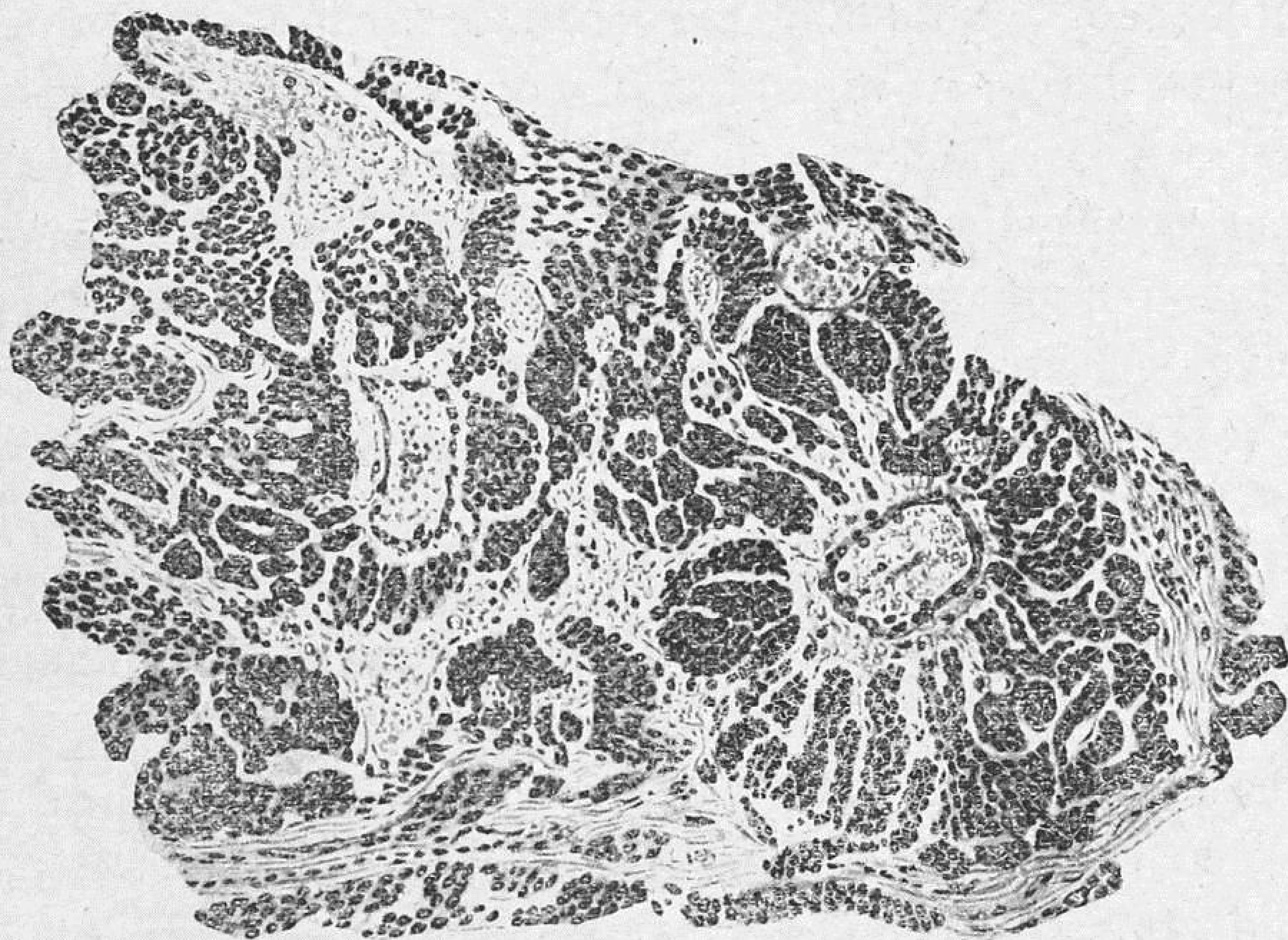


Figura I.

In altri punti i cordoni di cellule sono disposti a fasci e tra essi si notano degli spazi con sottile parete connettivale, rivestita di cellule endoteliali, i quali non contengono gli elementi del sangue.

Si notano pure numerose lacune limitate da gruppi di elementi del tumore, alcune contenenti quasi esclusivamente globuli rossi e alcune contenenti globuli rossi e globuli bianchi in proporzioni tali, da parere connesse con la circolazione sanguigna del tumore.

Esaminando ora dei noduli, contenuti nel parenchima epatico si nota quanto segue nella figura II:

Il nodulo è attraversato nel suo diametro antero-posteriore da un fascio di tessuto connettivo contenente vasi sanguigni e vasi biliari ed ha la struttura di un tessuto alveolare, che pare disposto a cingolo intorno a questo fascio.

Verso la periferia del nodulo sono disposte delle file interrotte di

cellule epatiche in massima parte assottigliate e in preda a processi degenerativi.

Portando la nostra attenzione sui fasci di connettivo che attraversano il nodulo di tumore è facile riconoscere come in essi decorrono vasi sanguigni e vasi biliari, disposti come in normali spazi interlobulari.

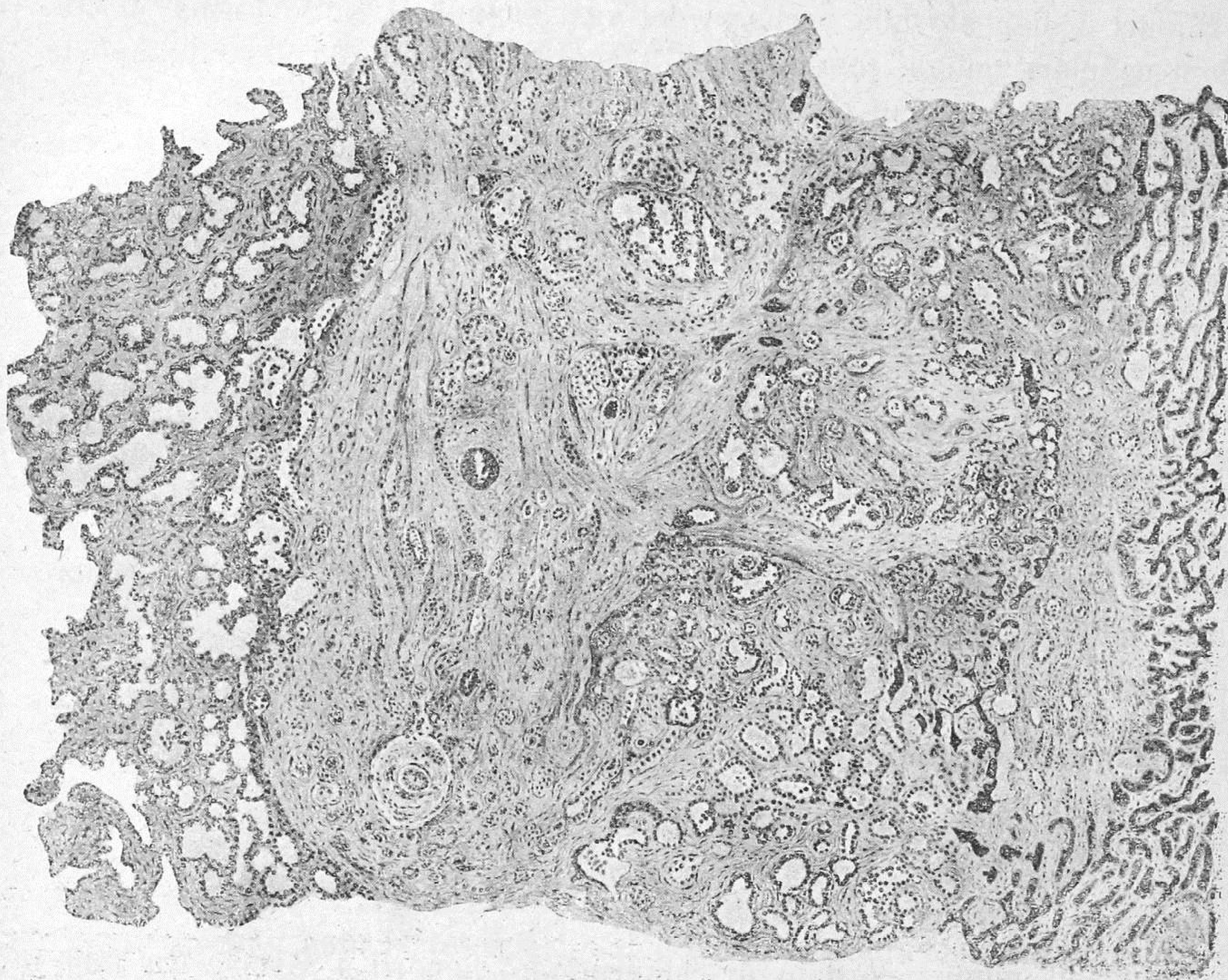


Figura II.

I rami portali e i rami dell'arteria epatica appaiono normali nella loro struttura e così pure i vasi biliari.

I fasci connettivali contengono dei cordoni cellulari pieni, costituiti da cellule identiche, per la forma, agli elementi del tumore: alcuni di tali cordoni sono provvisti di una sottile parete connettivale, nella quale si scorgono cellule endoteliali. Tali cordoni seguono il decorso delle fibre connettivali e si trovano più numerosi alla parte periferica dell'accumolo dei suddetti fasci.

Gli alveoli che circondano i fasci di connettivo, che attraversano il nodulo di tumore hanno forme e grandezza varia e presentano la loro parete tappezzata da elementi identici a quelli dei cordoni. Tali elementi sono

alle volte poligonali, qualche volta s'avvicinano alla forma cilindrica, e qualche volta diventano fusati.

Nel parenchima epatico, circostante ai noduli, si osserva una forte

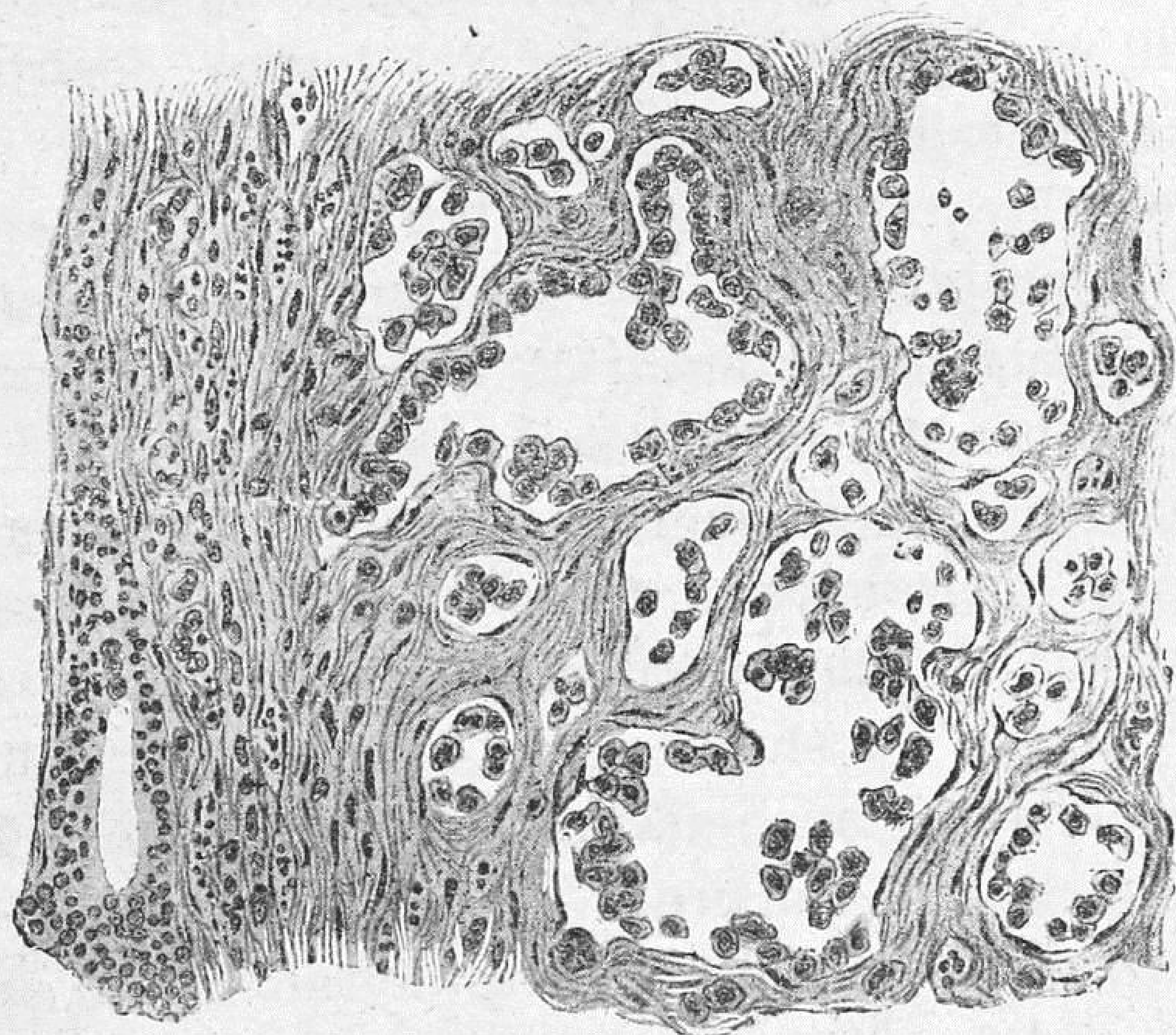


Figura III.

dilatazione dei capillari intralobulari, alcuni dei quali presentano nel loro lume degli elementi di tumore, e atrofia consecutiva delle cellule epatiche.

Nei tumori notati nella fossa sopraspinosa di destra e in corrispondenza del 3° spazio intercostale, tra la linea emiclaveare e l'ascellare anteriore, si nota che cordoni di elementi poligonali si alternano con vasi sanguigni, rivestiti da endotelio normale e ripieni di globuli rossi, e decorrono parallelamente a questi.

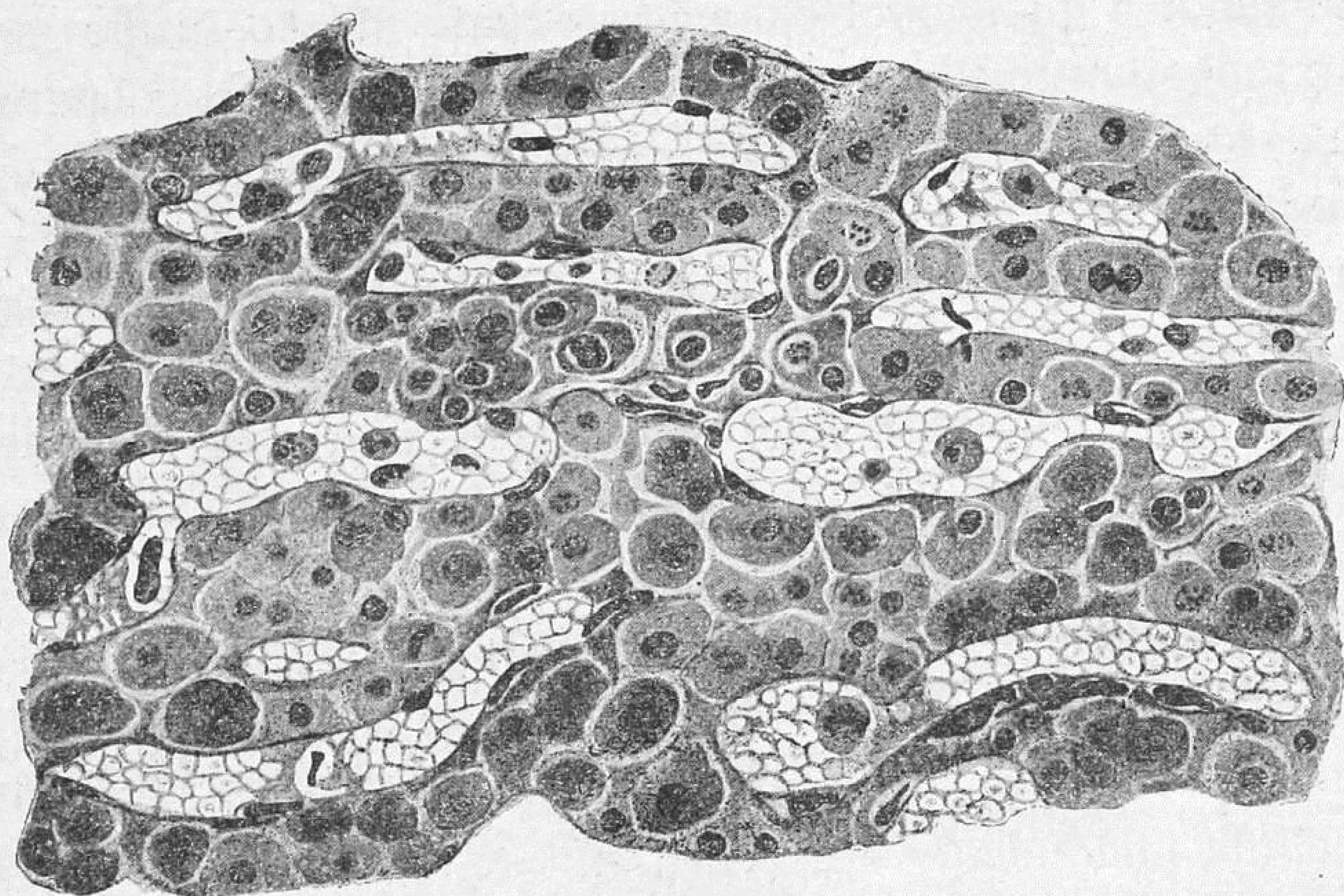


Figura IV.

Il 2° caso si riferisce ad un uomo di 57 anni, ricoverato all'ospedale in stato marantico e in condizioni intellettuali siffatte, che non fu possibile avere dall'infermo notizie della sua malattia.

All'esame obbiettivo il fegato pareva aumentato di volume, durissimo a margini taglienti e a superficie liscia. Nel torace destro fu notata la presenza di un essuduto emorragico.

All'autopsia si rilevarono i seguenti fatti:

Stato di nutrizione generale scaduto, cute pallidissima.

All'apertura dell'addome si notò: il fegato molto aumentato di volume: in corrispondenza del lobo destro si vedevano alcune prominenze rossigne e altre con un punto centrale chiaro e il contorno roseo: tali prominenze avevano la grandezza da una ciliegia a una mela; erano ricoperte dalla capsula di Glisson ed erano circondate da tessuto epatico con i caratteri del fegato da stasi: erano di consistenza molle, d'aspetto encefaloide. Piccoli noduli bianco-grigiastri si vedevano diffusi nel resto del lobo destro e anche nel sinistro.

La capsula surrenale destra era aderente al fegato e attaccato ad essa si vedeva un nodulo di tumore della grandezza di una noce. Al taglio la capsula surrenale non mostrava alterazioni e non appariva invasa dal tumore.

Si notò pleurite emorragica destra e nessun'altra alterazione negli altri organi.

L'esame microscopico della massa principale del tumore rivela una struttura analoga a quella del caso precedente. È costituita da cordoni cellulari iuxtaposti attorno a sezioni di vasi: una particolarità degna di essere rimarcata è che gli elementi cellulari hanno di solito forma rotondeggiante.

Alcuni gruppi di cordoni sono divisi da fasci di tessuto connettivo molto spessi, alcuni dei quali con evidente degenerazione ialina, e in essi si notano vasi sanguigni meno numerosi che nel precedente caso. La maggior parte degli elementi del tumore mostrano processi degenerativi, cariolisi, degenerazione grassa del protoplasma. Non si veggono mitosi.

L'esame dei piccoli noduli dimostra una struttura completamente identica a quella del tumore precedente: in molti spazi interlobulari è dato rilevare la proliferazione degli endoteli dei vasi linfatici e la formazione di spazi alveolari, costituiti da una parete connettivale rivestita da cellule della stessa forma di quelle costituenti il tumore. Nei vasi intralobulari dilatati si notano numerosi elementi del tumore.

La particolarità di questo tumore è che è povero, relativamente all'altro tumore, di vasi sanguigni, e perciò non vi si notano lacune sanguigne e infiltrazioni emorragiche.

Ho avuto agio anche di fare l'esame microscopico di un tumore primitivo del fegato, senza metastasi in altri organi, occorso al prof. Bastianelli (che mi ha usata la cortesia di permettermene lo studio) e constatare l'identità di struttura di questo tumore con quelli precedentemente descritti.

Un nodo del tumore riprodotto nel parenchima epatico presentava la struttura seguente:

Era circondato da una capsula fibrosa, costituita da connettivo adulto con scarsi nuclei fusati, disposti parallelamente al decorso dei fasci di fibre connettivali. Questa capsula aveva vario spessore ed era in diretta connessione col parenchima epatico circostante. Nei punti dove essa si presentava più spessa, era dato vedere nella sua compagine vasi biliari sanguigni e linfatici d'aspetto normale, disposti come di solito negli spazi interacinosi.

Dalla capsula partivano delle travate di fibre connettivali, che dividevano il nodo di tumore in lobicini di forma e grandezza varia.

Lungo il loro percorso si notavano dei vasi, intorno ai quali si aggruppavano gli elementi del tumore. Questo era costituito da vasi sanguigni, e da gruppi di cellule disposte a mantello intorno ad essi, sotto forma di cordoni paralleli alla parete nelle sezioni longitudinali, di cordoni perpendicolari nelle sezioni trasverse. Nei nidi del tumore si notavano delle aree irregolari, per forma, di elementi in degenerazione, e degli spazi, la cui parete era costituita dagli elementi del tumore, ripieni di globuli rossi (focolai emorragici). In alcuni punti accumuli di elementi del tumore degenerati costituivano delle formazioni analoghe per aspetto alle perle epiteliali. La forma prevalente nelle cellule del tumore era la fusata.

Il parenchima del fegato, circostante alla capsula del tumore presentava dilatazione dei capillari intralobulari e atrofia delle cellule epatiche.

Nel connettivo perilobulare in molti punti si notava un'infiltrazione di elementi rotondi e proliferazione dei vasi biliari.

Nei cordoni di cellule fusate, costituenti il tumore, numerosissime erano le figure cariocinetiche.

Risulta da queste descrizioni che nei primi due casi la struttura del tumore ha caratteri diversi nella massa neoplastica e nei piccoli nodi, che si rinvengono nel parenchima epatico.

Mentre nella massa del tumore è evidente la disposizione radiale degli elementi neoformati intorno a vasi sanguigni, disposizione che si ripete nelle riproduzioni del tumore a distanza, nei piccoli noduli, che si osservano intorno al connettivo interlobulare del fegato, non è dimostrabile alcun rapporto degli elementi del tumore coi vasi sanguigni.

In questi nodi gli elementi sono contenuti in alveoli di forma e gran-

dezza varia e che hanno, in massima parte, le pareti tappezzate da endotelio.

Gli elementi cellulari hanno l'aspetto epiteliale, grosso nucleo vescicolare e abbondante protoplasma.

Appare manifesta la somiglianza di questa struttura con quella che, anche dagli scrittori più recenti, si dà per caratteristica degli endoteliomi. Questi tumori, per riportare quanto ne ha scritto di recente GLOCKNER (17), consistono di otricoli cellulari, con lume spesso molto chiaramente pronunziato, oppure di grossi spazi cavi, rivestiti di cellule del tumore.

Non è raro rinvenire pure la forma di lunghe o corte file di cellule, il cui ordine vien dato dagli spazi cavi preformati. Varia è la forma delle cellule del tumore, ma sono molto simili alle vere cellule epiteliali.

Di guisa che, mentre con lo studio dei preparati fatti nella massa del tumore non si dubita ad assegnare alla neoformazione il posto tra gli angiosarcomi e precisamente tra i periteliomi (KROMPECHER), l'osservazione dei preparati dei noduli del fegato induce a interpretare questi come endoteliomi.

Ora, se d'accordo con HIPPEL (18) e KROMPECHER (19) si accettasse di porre in un solo gruppo, quello degli angiosarcomi, tutti i tumori d'origine vascolare, sia che provenissero dall'endotelio dei vasi sanguigni, dei linfatici e dei canali nutritivi che dagli elementi avventiziali o periteliali, allora sarebbe agevole spiegare l'aspetto diverso, che il tumore assume nei noduli del fegato.

Allo sviluppo della massa del tumore darebbero vita gli elementi avventiziali e periteliali dei vasi sanguigni, e a quello dei noduli intorno al connettivo perilobulare del fegato gli endoteli dei piccoli vasi sanguigni, dei vasi e degli spazi linfatici. Di qui l'aspetto diverso del tumore: la disposizione radiale degli elementi indicherebbe l'origine di parte del tumore dalla periferia di vasi sanguigni: la struttura alveolare o a cordoni dei noduli, posti intorno al connettivo interlobulare, sarebbe spiegata considerando, d'accordo con GLOCKNER, che i cordoni provenissero dalle cellule endoteliali delle lacune nutritive, e gli otricoli cellulari dagli endoteli dei vasi linfatici.

Ma allo stato delle nostre conoscenze non possiamo fondere in una sola categoria tumori che, secondo molti patologi, hanno natura differente

Basta pensare che anche nelle ultime classificazioni dei tumori che hanno rapporto coi vasi, dei quali si costituisce un gruppo a sè [BORRMANN (20)], i periteliomi sono nettamente distinti dagli endoteliomi dei vasi sanguigni e linfatici.

Inoltre bisogna tener conto della tendenza che si ha a unificare epiteli e endoteli anche dai patologi [O. ISRAEL (21)], unificazione già avve-

nuta per gli elementi che rivestono le cavità sierose [BRUNN (22)] e che dai cultori di istologia normale [SZYMONOWICZ (23), STÖHR (24)] ed altri è già fatta anche per gli endoteli dei vasi sanguigni. La conseguenza diretta sarebbe l'annessione degli endoteliomi ai cancri.

Non potendo quindi considerare come formazioni indipendenti la massa del tumore e i noduli del fegato, è necessario pensare ad un'altra possibilità.

Se si ammette che gli alveoli e i cordoni cellulari descritti nei noduli intorno agli spazi interlobulari, rappresentino in parte vasi linfatici e spazi connettivali preesistenti, invasi dalle cellule del peritelioma, e in piccola parte vasi, spazi linfatici e file di elementi neoformati, dopo l'invasione degli elementi del tumore, a me pare che si eviterebbe ogni artifizio.

Richiamo l'attenzione su questa speciale struttura delle riproduzioni del peritelioma del fegato nell'organo stesso.

* * *

Dall'esposizione dei casi riferiti emerge che la maggior parte dei tumori del fegato descritti come sarcomi sono periteliomi. Gli endoteliomi, rarissimi, sono da collocarsi a preferenza tra i cancri. Eccezionalmente (caso di Cesaris Demel) il sarcoma del fegato si svolge dal connettivo del fegato senza contrarre rapporti dimostrabili coi vasi.

I periteliomi offrono i seguenti caratteri:

Si sviluppano in tutte le età della vita, nei neonati, negli adolescenti e negli adulti: colpiscono tanto il sesso maschile, che il femminile, ma sono stati notati in quest'ultimo, specialmente nell'età giovanile.

Quanto alla sede, si apprende dalle osservazioni, che possono svilupparsi nel lobo destro e sinistro del fegato, nella parte concava, nel lobo quadrato e dello Spigelio e nei dintorni della cistifellea.

Si osservano a preferenza nei polmoni, nella capsula surrenale, nel sottocutaneo e nelle glandole linfatiche.

Di rado ai periteliomi si associano processi cirrotici del fegato.

Il tumore può essere circoscritto o diffuso, apparire sotto forma di nodosità disseminate, o di grossi ammassi, che raggiungono il volume di una testa di feto, contenere delle grosse o piccole cisti ematiche e avere consistenza varia, a seconda dello sviluppo maggiore o minore dello stroma connettivale.

All'esame microscopico la massa del tumore è costituita da cordoni cellulari, di solito composti di due file di elementi che sono disposti per lo più intorno a vasi sanguigni.

Gli elementi hanno ora forma poligonale, ora rotonda, ora fusata: in alcuni casi si trovano tra essi numerose forme cariocinetiche.

Nei nodi metastatici nel fegato stesso la struttura diventa nettamente alveolare e simula la struttura dell'endotelioma.

Lo stroma del tumore risulta di connettivo adulto, qualche volta con degenerazione jalina o missomatosa.

La genesi si ripete da proliferazione degli elementi dell'avventizia dei vasi sanguigni dei rami della arteria epatica e vena porta. Alcuni pensano che gli spazi interlobulari del fegato siano la sede prima di sviluppo del tumore.

Le riproduzioni negli altri organi sono state notate con certa rarità. Si osservano a preferenza nei polmoni, nella capsula surrenale, nel sottocutaneo e nelle glandole linfatiche.

Di raro ai periteliomi si associano processi cirrotici del fegato.

## LETTERATURA.

1. Hanot e Gilbert. *Etude sur les maladies du foie.* — Paris, 1888, p. 245.
2. Hoerup (Hospital). — Tidende Jahrg., X, n. 1, 1867.
3. Lancereaux. — Traité d'Anat. pathol., T. I, 1875, p. 365.
4. Windrath. *Ueber Sarkombildungen der Leber mit Beschreibung eines Falles von primären Spindelzellen Sarkom der Leber.* — Freiburg, 1885.
5. Arnold I. *Zwei Fälle von primären Angiosarcom der Leber.* — Ziegler's Beiträge Bd. VIII, 1890.
6. Kahlden C. *Ueber das primäre Sarkom der Leber.* — Ziegler's Beiträge Bd. XXI, 1897.
7. Ruyter. *Congenitale Geschwulst der Leber und bei der Nebennieren.* — Langebech's Arch. Bd. 40. 1890-95.
8. Maffucci A. *Nota preventiva pel cancro primario del fegato. Studi anatomici e sperimentali.* — Il movimento medico chirurgico. Anno XIII, fasc. 6°, 1881.
9. Mckee. *A case of endothelioma of the Liver.* — The illustrated medical Verd., 1889, vol. III, n. 28, p. 3.
10. Sklifassowsky. — Wratsch, 1890, n. 27, russisch.
11. Israel. *Extirpation eines primären Lebersarkom.* — Deut. Med. Woch., 23 agosto 1894.
12. Kümmel. *Ein extirpirtes primäres Lebersarkom.* — Deut. Med. Woch., 1895, V. B. S., 115.
13. D'Urso. *Endotelioma primario del fegato.* — Accademia medico chirurgica di Napoli Anno 4, nuova serie, n. 3.
14. Pepere. *Ricerche istogenetiche sugli epiteliomi ed endoteliomi primari del fegato.* — Policlinico, anno VII, fasc. 2, 10 novembre 1900.
15. Rosenthal. *Extirpation eines Lebergeschwulst.* — Deutsche Medic. Wochenschrift, 1897, 54 O. e A.
16. Cesaris-Demel. *Sul Sarcoma primitivo del fegato.* Archivio per le Scienze mediche vol. XXIV n. 14.
17. Glockner. *Ueber den sogenannten Endothelkrebs der serösen Häute.* Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 18, 1897.
18. Hippel. *Beitrag z. Casuistik der Angiosarcome.* Ziegler's Beiträge, Bd. XIV.
19. Krompecher. *Ueber die Geschwülste, insbesondere die Endotheliome des Hodens.* Wirchow's Arch., Bd. 151, Supplement Heft.
20. Borrmann R. *Zum Wachstum und zur Nomenclatur der Blutgefässgeschwulste* (Virch. Arch., Bd. 157, S. 297.
21. Israel O. *Zur Pathologie der Krankhaften Geschwülste* (Sonder abdruck ansser Berliner klin. Woch., 1900, n. 28, 29, 30.
22. Brunn Max. *Zur Histologie der Epitelien der serösen Häute.* Cent. f. Allg. Path., 25 september 1900.
23. Szymonowicz L. *Lehrbuch der Histologie.* Würzburg, 1900.
24. Stöhr Ph. *Lehrbuch der Histologie.* Neunte Auflage. Jena, 1901.

---

II.

OSPEDALE DEL SS. SALVATORE IN LATERANO

# Sull' azione ematogena del rame

per il Dott. V. GIUDICEANDREA
Medico aiuto negli Ospedali di Roma.

Le conoscenze intorno alle proprietà tossiche e terapeutiche del rame, dai tempi più antichi ad oggi, si sono andate lentamente modificando. Da prima se ne considerò quasi esclusivamente l'azione venefica, esagerata al punto che molti pregiudizi sorsero e non sono ancora del tutto scomparsi.

Quindi si cominciò ad apprezzarne i benefici effetti nella terapia esterna; e l'uso interno venne limitato, può dirsi, al solfato di rame, ed in casi molto circoscritti. In tempi più recenti si cominciò a proporre più frequentemente l'uso interno di qualche altro sale del medesimo metallo.

Che si sia esagerato nel concetto della tossicità del rame è ormai dimostrato da molti fatti ed esperimenti. Si sa che gli operai delle miniere di rame non hanno notevole detrimento alla loro salute.

L'esistenza dell'avvelenamento cronico per rame non è più generalmente ammessa. RANIERI BELLINI, CORSO, TOUSSAINT, GALIPPE, TSCHIRCH e molti altri lo hanno provato con numerosi esperimenti sull'uomo e sugli animali. Ed anche i casi d'avvelenamento acuto sono meno frequenti di di quel che comunemente si crede.

Quasi tutti però concordemente ammettono che l'uso continuato di dosi piccole porta un certo nocumento all'organismo. Per alcuni esse danneggiano le funzioni gastroenteriche, per altri i centri nervosi, per altri l'ematosi. E questo, anche senza voler ammettere un vero avvelenamento cronico, non può certamente negarsi in alcuni casi.

Ma che effetto hanno le dosi molto piccole? Tale domanda involge la quistione che consiste nell'ammettere che possano esservi quantità terapeutiche del rame, utili alla salute.

Ma tale quistione invero è stata pochissimo studiata.

Quasi tutti gli osservatori si sono limitati allo studio tossicologico delle piccole quantità del metallo, accennando appena o soltanto auspicando la loro probabile azione terapeutica. Le opinioni del RADEMACHER,

che colla sua famosa tintura di rame proponeva la cura interna di molti mali, di VOLTOLINI, di GERBIER e di qualche altro avevano secondo i più un valore del tutto empirico, e furono facilmente dimenticate.

Dopo il bel lavoro del GALIPPE (1875) al prof. CERVELLO spetta il merito di aver dimostrato ancora una volta che il rame non dà luogo ad un avvelenamento cronico, e solo di rado genera intolleranza, e di aver manifestata l'opinione che esso, come qualche altro metallo pesante, possa avere azione ematogena.

Su tale azione, prima del 1880, erano stati fatti pochi tentativi sperimentali, fra i quali mi piace ricordare quelli fatti col solfato di rame dal prof. BALLÒRI in Pisa. Altri autori quali il BERNATZIK ed il BINZ non ne fanno cenno, anzi quest'ultimo afferma che il rame danneggia l'ematosi.

Il CANTANI, pur ammettendo l'innocuità delle piccole dosi ripetute, non esprime un'opinione propria riguardo alla loro azione utile alla nutrizione, e si limita solo a considerarla come probabile.

Nel 1895 (*Progresso medico*, n 9 e 10) furono pubblicate le esperienze del dott. CASTRONUOVO sui cani.

Qui ci ritroviamo innanzi ad un serio lavoro sull'azione dei sali di rame sul sangue e sul ricambio organico. L'A. dando ai cani 10 ctgr. al giorno di acetato di rame, notò diminuzione del peso del corpo, dei globuli rossi e dell'emoglobina, insieme con disordini gastro-enterici. Dandone solo 3 ctgr. al giorno notò invece aumento lieve dell'emoglobina e dei globuli rossi e miglioramento delle funzioni digestive. Tuttavia egli ritenne che, usati per molto tempo, producono deglobulizzazione. Notò inoltre il rallentamento del ricambio materiale; e concluse invocando ulteriori ricerche sugli animali ed applicazioni cliniche numerose e concludenti.

Recentemente il LIÉGEOIS propose l'acetato di rame come mezzo ricostituente nelle varie forme di anemie e nella tubercolosi.

*
* *

Profittando del gran numero d'inferme di clorosi ricoverate nell'Ospedale di San Giovanni in Laterano ho creduto non inutile fare sulle stesse un certo numero d'esperimenti sul valore ematogeno del rame (nel quartiere del prof. TAUSSIG).

Ho prescelto l'acetato di rame, di cui ero sicuro riguardo alla facile assorbibilità per via dello stomaco, e ne ho fatto preparar delle pillole di di 1 ctgr. ciascuna.

Per saggiarne la tolleranza ho cominciato col darne mezza pillola, e

poi 1, 2, 3, 4 ed anche 5 progressivamente, dandone anche 2 in una volta sola, o 4 in 2 volte nella giornata, e poco tempo dopo il pasto. E le ho preferite come un mezzo molto più comodo delle iniezioni.

Esaminato il sangue delle malate, sull'inizio della cura, lo riesaminavo ad intervalli variabili e sulla fine della medesima. Per l'Hb mi sono servito dell'Emometro del Fleischl, per la conta dei globuli dell'apparecchio di Thoma-Zeiss, prendendo sempre pei globuli rossi la media di 2 conte, e pei bianchi la media di 3 conte. Ho cercato di adoperare tutti i mezzi consigliati per impedire le possibili cause d'errore.

Non ho potuto seguitare molto a lungo qualche esperimento, giacchè la malata ha voluto lasciar l'Ospedale. Ho cercato di rivedere le inferme anche qualche tempo dopo sospesa la cura, e di quelle poche per le quali ciò mi è riuscito, farò cenno in seguito.

Ecco ora brevemente riassunti i risultati dei miei esperimenti.

I.

M. Angela, di anni 20. Da circa un anno è pallida e debole, e da 5 mesi sta peggio Non è ancora mestruata. Presenta le note della clorosi.

*Es. del sangue* (10 giugno 1899):

Gl. r. 3,260,512 - Gl. b. 5322 - Hb 50.

Si tiene in cura col solo riposo, e migliorando la nutrizione fino al 27 giugno, ed in detto giorno si nota:

Gl. r. 3,566,240 - Gl. b. 5208 - Hb 55.

Una pillola di rame il 27 e 28 giugno, 2 il 29, 3 il 30, 4 dal 1 al 16 luglio. Sui primi di giugno ha un po' di diarrea che cessa con qualche goccia di laudano. Il colorito va migliorando.

Il 16 luglio si nota:

Gl. r. 3,932,291 - Gl. b. 6458 - Hb 70.

Si seguita con 4 p. fino al 23 luglio e si ha:

Gl. r. 4,040,000 - Gl. b. 7291 - Hb 70.

Ella vuole uscire dall'ospedale; molto migliorata nello stato generale. Le mestruazioni non sono comparse.

II.

T. Francesca, di anni 15. Da 2 anni circa è affetta da clorosi. Non è stata mai mestruata.

Organi respiratori nulla. Cuore: intensi soffi anemici.

*Es. del sangue* (8 giugno 1899):

Gl. r. 3,120,187 - Gl. b. 3844 - Hb 38.

Si tiene in cura col solo riposo e buona nutrizione fino al 26 giugno, e in detto giorno si ha:

Gl. r. 3,750,000 - Gl. b. 3821 - Hb 45.

Le condizioni generali sono leggermente migliorate.

Si danno 3 p. di rame il 27 e 28 giugno, 4 dal 29 giugno al 9 luglio, nel quale giorno si ha:

Gl. r. 4,762,500 - Gl. b. 3500 - Hb 70.

Il miglioramento dello stato generale è stato rapido, e l'inferma vuole uscire dall'ospedale.

III.

C. Anna, di anni 18. Da parecchio tempo soffre di clorosi, e le mestruazioni sono state quasi sempre irregolari. Da 4 mesi mancano. Sul cuore si odono soffi anemici intensi.

*Es. del sangue* (22 giugno 1899):

Gl. r. 2,956,570 - Gl. b. 3642 - Hb 60.

Le si danno 2 p. il giorno 22, 3 p. il 23 e 24, e 4 al giorno fino al 12 luglio; sempre benissimo tollerate.

Il 12 luglio si nota:

Gl. r. 4,320,106 - Gl. b. 4166 - Hb 80.

L'inferma è notevolmente migliorata nello stato generale; i soffi anemici sono molto indeboliti.

Dal 25 al 28 giugno si è avuta di nuovo la mestruazione, discretamente abbondante e senza dolori.

IV.

G. Assunta, di anni 20. Presenta le note della clorosi. Mestruazioni alquanto irregolari.

*Es. del sangue* (8 giugno 1899):

Gl. r. 3,130,555 - Gl. b. 4244 - Hb 45.

Prende mezza pillola due volte al giorno dall'8 al 10 giugno. Due p. dall'11 al 17 giugno: 3 p. fino al 28, nel quale giorno si nota:

Gl. r. 4,337,500 - Gl. b. 6212 - Hb 72.

Colorito della pelle molto migliorato; aumentato il peso del corpo.

Il 1° luglio l'inferma vien presa da febbre, ed ha lingua sporca, alito fetido, molta sete, un po' di diarrea. Le si dà il solfato di soda e i detti disturbi cessano nei due giorni seguenti. Il giorno 4 le si ridanno 4 pillole, e così si seguita fino al giorno 8, nel quale ella esce dall'ospedale, di sua volontà. Il 5 luglio le compare mestruazione abbondante durata 3 giorni.

V.

D. A. Agnese, di anni 14. Le mestruazioni, comparse da poco meno di due anni, mancano da 5 mesi, mentre prima erano abbastanza regolari. Ella da 2 mesi si sente molto più debole. È magra e pallida. Presenta le note della clorosi.

*Es. del sangue* (20 giugno 1899):

Gl. r. 4,725,000 - Gl. b. 2146 - Hb 55.

Prende 2 p. al giorno fino al 25, 3 il 26, 4 fino al 7 luglio, ed in questo giorno si ha:

Gl. r. 4,925,000 - Gl. b. 2708 - Hb 75.

Il 29 giugno è ricomparsa la mestruazione, discretamente abbondante e senza dolori. Lo stato generale è migliorato.

VI.

T. Margherita, di anni 14. Presenta le note della clorosi. Non è ancora mestruata.

*Es. del sangue* (30 luglio 1899):

Gl. r. 2,989,533 - Gl. b. 4167 - Hb 55.

Prende 4 p. al giorno fino al 13 agosto. Si ha:

Gl. r. 4,612,812 - Gl. b. 4375 - Hb 60.

Colorito molto migliorato.

Seguita con 4 p. fino al 1° settembre, e si ha:

Gl. r. 5,325,000 - Gl. b. 3750 - Hb. 75.

Le mestruazioni non sono ricomparse. Le urine negli ultimi giorni han presentato talvolta tracce d'albumina. Possono dirsi cessati i disturbi subbiettivi dell'inferma, che esce in uno stato piuttosto florido.

VII.

P. Giulia, di anni 14. Clorotica, con fatti dispeptici e grande debolezza generale.
*Es. del sangue* (27 luglio 1899):
Gl. r. 2,818,750 - Gl. b. 4375 - Hb 35.
Prende 4 p. al giorno ed il 10 agosto si ha:
Gl. r. 3,066,729 - G. b. 3800 - Hb 48.
L'inferma il 12 viene presa da parotite bilaterale con febbre, e si sospende la cura fino al 26. Si riprende il 27 con 4 pillole al giorno. Il 15 ottobre si ha:
Gl. r. 4,691,666 - Gl. b. 3800 - Hb 62.
Il 26 ottobre si ha:
Gl. r. 5,450,000 - Gl. b. 4300 - Hb. 65.
Stato generale discreto.

VIII.

Z. Nicolina, di anni 19. Da parecchio tempo affetta da clorosi, ed è stata per 5 volte ricoverata all'ospedale, migliorando sempre di poco. Mestruazioni sempre scarse ed irregolari.
Nulla di notevole a carico degli organi interni. Urine nulla. Pallore notevole della cute e delle mucose.
*Es. del sangue* (1° giugno 1899):
Gl. r. 3,718,000 - Gl. b. 2353 - Hb 45.
Globuli rossi molto pallidi; lieve poikilocitosi.
Si inizia in detto giorno la cura con mezza pillola al mattino ed una la sera.
Dal 2 giugno al 5 si danno 2 pillole al giorno.
Dal 6 all'11 si danno 3 p.
L'11 giugno lieve diarrea, che cessa con poche gocce di laudano.
Si seguita con 3 pillole fino al 15 giugno. In detto giorno si nota:
Gl. r. 4,128,384 - Gl. b. 3382 - Hb 60.
Si seguita con 3 p. fino al 30 giugno. In detto giorno si nota:
Gl. r. 5,062,507 - Gl. b. 3926 - Hb 80.
L'inferma esce dall'ospedale in ottime condizioni.
Ripresentatasi per farsi rivedere il 2 agosto, si trova:
Gl. r. 4,729,166 - Gl. b. 4739 - Hb 75.
Nel dicembre 1899, stando a casa e lavorando, ella era ritornata pallida e debole.

IX.

M. Virginia, di anni 15. Presenta le note della clorosi. Le mestruazioni, cominciate da 2 anni, si son ripetute ad intervalli di 3 o 4 mesi, e sempre scarse. Da due mesi mancano.
*Es. del sangue* (12 giugno 1899):
Gl. r. 2,568,765 - Gl. b. 3708 - Hb 42.
Cominciando i primi giorni con mezza pillola due volte nella giornata, si seguita con 2 p. fino al giorno 20, con 3 p. fino al 25, e con 4 per tutto il resto della cura.
Dal 25 al 27 giugno si ha la mestruazione, piuttosto scarsa.
Il 2 luglio si nota:
Gl. r. 3,828,125 - Gl. b. 4781 - Hb 60.
Il 23 luglio si nota:
Gl. r. 4,400,000 - Gl. b. 4791 - Hb 62.
La cura è stata sempre ben tollerata. L'inferma esce aumentata di peso e molto migliorata nel colorito.

X.

B. Assunta, di anni 15. Presenta le note della clorosi. Da 6 mesi è mestruata, con ricorrenze regolari ma piuttosto scarse. Verso la fine del maggio 1899 ebbe una lieve infezione intestinale durata circa una settimana, e da allora si sente peggio ed è diventata molto più pallida.

*Es. del sangue* (4 giugno 1899):

Gl. r. 2,124,000 - Gl. b. 3435 - Hb 38.

In detto giorno due volte mezza pillola.

Dal 5 al 12 giugno 2 pillole. Il 13 un po' di diarrea, che cessa subito.

Dal 13 al 25 si danno 3 pillole. Il 25 giugno si nota:

Gl. r. 3,460,938 - Gl. b. 3477 - Hb 68.

I gl. r. appaiono molto più colorati.

I soffi anorganici, che erano molto evidenti, sono scomparsi su tutti i punti d'ascoltazione, meno che sulla pulmonare, dove si ode un soffio sistolico lieve ed il 2° tono un po' rinforzato. L'inferma è molto migliorata nello stato generale; il colorito della pelle è buono.

Si danno 4 pillole, sempre ben tollerate, dal 26 giugno al 23 luglio, nel quale giorno si trova:

Gl. r. 4,250,000 - Gl. b. 3520 - Hb 65.

Funzioni digerenti sempre buone - La mestruazione è tornata sui primi di luglio, un po' più abbondante di prima.

XI.

Q. Benedetta, di anni 21. Nulla dal lato ereditario. Le mestruazioni, comparse a 12 anni, si seguirono sempre regolarmente. I fatti clorotici datano dal marzo 1899. È molto pallida e debole.

*Es. del sangue* (6 luglio 1899):

Gl. r. 4,250,000 - Gl. b. 6244 - Hb 60.

Dal 6 al 27 luglio 4 pillole al giorno, sempre benissimo tollerate.

Il 27 luglio si nota:

Gl. r. 4,371,875 - Gl. b. 5312 - Hb 80.

L'inferma è notevolmente migliorata nello stato generale.

XII.

O. Marianna, di anni 18. Da parecchio tempo è debole e pallida; non è stata mai mestruata. Nulla di anormale negli organi interni, tranne i soffi cardiaci anorganici.

*Es. del sangue* (5 luglio 1899):

Gl. r. 3,843,748 - Gl. b. 6850 - Hb 65.

Dal 6 luglio al 2 agosto prende 4 pillole al giorno, sempre ben tollerate. Il colorito va rapidamente migliorando ed ella cresce di peso.

Il 2 agosto si nota:

Gl. r. 4,175,000 - Gl. b. 7317 - Hb 80.

Nessun accenno di mestruazione. Funzioni digerenti sempre buone.

XIII.

P. Teresa, di anni 19. Da parecchio tempo ha disordini mestruali, cefalea, affanno nel far le scale, tachicardia; scarso appetito, senza alcun altro disturbo gastro-enterico. Organi respiratori nulla. Sul cuore evidenti soffi anemici. È magra e pallida.

I detti disturbi sono cresciuti da 6 mesi.

*Es. del sangue* (22 luglio 1899):

Gl. r. 3,862,500 - Gl. b. 5807 - Hb 48.

Globuli rossi molto scolorati, specialmente nel centro. Qualcuno piccolo.

Fino al 18 agosto 4 pillole al giorno. Il colorito migliora notevolmente. Il 19 agosto si trova:

Gl. r. 4,837,500 - Gl. b. 6041 Hb 60.

Seguita con 4 pillole fino al 3 settembre, nel quale giorno si trova:

Gl. r. 5,500,000 - Gl. b. 4600 - Hb 82.

Dal 27 al 29 agosto ha emesso molti ascaridi.

Esce dalla corsia molto migliorata nel colorito ed aumentata di peso.

XIV.

R. Assunta, di anni 23. Presenta le note della clorosi. L'ultima mestruazione, dal 20 al 22 luglio 1899, fu molto scarsa e con dolori. Ella è molto magra e pallida.

*Es. del sangue* (26 luglio 1899):

Gl. r. 4,250,000 - Gl. b. 2708 - Hb. 45.

Si mantiene nel riposo, con una nutrizione uguale a quella delle altre clorotiche in esperimento fino al 12 agosto. In detto giorno si nota:

Gl. r. 4,233,333 - Gl. b. 2500 - Hb. 45.

Colorito ed altre condizioni generali immutate.

Le si danno 4 p. di rame al giorno fino al 23 agosto. In detto giorno si nota:

Gl. r. 4,357,802 - Gl. b. 2500 - Hb. 68.

Si seguita con 4 p. fino al 4 settembre.

La mestruazione ricompare il 24 agosto e dura due giorni.

Il 4 settembre si nota:

Gl. r. 4,970,000 - Gl. b. 4583 - Hb. 55.

Il colorito, che era alquanto migliorato, è ritornato un po' deficiente negli ultimi giorni.

Dal 5 settembre al 13 ottobre le si danno le pillole del Blaud (4 a 6 al giorno), sospendendo quelle di rame. Il 24 settembre ritorna la mestruazione, anche questa volta scarsa e con dolori, mentre la volta precedente fu un po' più abbondante.

Il 13 ottobre si nota:

Gl. r. 5,516,616 - Gl. b. 4100 - Hb. 70.

Il colorito è alquanto migliorato; l'inferma vuol uscire dall'ospedale in condizioni non ancora molto buone. Le funzioni gastro-enteriche si sono mantenute sempre discrete.

XV.

C. Italia, di anni 17. Nulla dal lato ereditario. Da parecchio tempo è debole e pallida, ed ha disordini nelle mestruazioni, le quali, cominciate all'età di 14 anni, si seguirono sempre irregolari e scarse. Da due mesi ella ha grande spossatezza, cefalea, affanno nel fare le scale, mancanza di appetito, dispepsia.

*Es. del sangue* (25 luglio 1899):

Gl. r. 3,525,000 - Gl. b. 3752 - Hb. 45.

S'inizia la cura con 4 p. al giorno, sempre benissimo tollerate, e si seguita fino al 13 agosto.

In detto giorno si nota:

Gl. r. 4,137,500 - Gl. b. 4580 - Hb. 60.

Il colorito è migliorato, e l'inferma non si lamenta più di disturbi dispeptici, i quali sono andati lentamente migliorando.

Il 18 agosto torna la mestruazione e dura 4 giorni, discretamente abbondante, colorita e senza dolori.

Si continua con 4 p. al giorno fino al 28 agosto, nel quale si manifesta un po' di diarrea, che cessa spontaneamente il giorno dopo; ma il 29 ed il 30 si sospendono le p., che si ridanno (4) dal 1° al 4 settembre.

In detto giorno si nota:

Gl. r. 4,718,596 - Gl. b. 3955 - Hb. 75.

L'inferma è molto migliorata nello stato generale e mangia con appetito.

Dal 20 agosto in poi si trovano nelle urine tracce di albumina, senza elementi notevoli nel sedimento.

Sospese le pillole, dopo il 4 settembre non si nota più l'albumina, e l'inferma dopo pochi giorni esce dall'ospedale in buone condizioni.

XVI.

D. M. Luisa, di anni 22. Nulla di notevole dal lato ereditario. È da parecchio tempo debole e pallida e non è stata mai mestruata. Dall'aprile 1899 la debolezza è cresciuta, insieme con altri disturbi di origine clorotica. Ha cefalea, affanno dopo qualche movimento (nel far le scale, ecc.) e talvolta tachicardia.

Organi respiratori sani - Cuore: soffi anemici evidenti.

Urine nulla.

*Es. del sangue* (17 luglio 1899):

Gl. r. 3,150,000 - Gl. b. 3750 - Hb 45.

S'inizia la cura lo stesso giorno con due pillole di rame e il giorno appresso se ne danno quattro, seguitando così fino al 13 agosto, nel quale giorno si nota:

Gl. r. 4,500,000 - Gl. b. 5620 - Hb 68.

Si seguita la cura con cinque pillole al giorno, il 4 settembre si nota:

Gl. r. 4,539,187 - Gl. b. 3333 - Hb. 78.

L'inferma esce dall'ospedale notevolmente migliorata nello stato generale. La cura è stata sempre perfettamente tollerata. Nessun accenno di mestruazione.

Anche in questa inferma tracce d'albumina nelle urine, negli ultimi giorni; cessate dopo sospeso l'uso delle pillole.

XVII.

L. Rosa di anni 16. Clorotica poco grave.

*Es. del sangue* (8 ottobre 1899):

Gl. r. 4,062,300 - Gl. b. 4588 - Hb 70.

Prende quattro pillole al giorno ed il 30 ottobre si ha:

Gl. r. 4,737,123 - Gl. b. 6300 - Hb 78.

L'inferma è aumentata di peso (kg. 4.200). Anche il colorito è molto migliorato.

XVIII.

D. G. Giulia, di anni 15. Clorotica. Da quattro mesi mancano le mestruazioni.

*Es. del sangue* (13 settembre 1899):

Gl. r. 3,187,500 - Gl. b. 5800 - Hb. 70:

Prende quattro pillole al giorno ed il 15 ottobre si ha:

Gl. r. 4,516,666 - Gl. b. 5400 - Hb. 70.

La mestruazione non è ricomparsa. Il peso del corpo è aumentato di circa 2 kg.

Sono dunque 18 clorotiche nelle quali ho usato le pillole di rame. E riporto qui brevemente un solo dei casi nei quali mi son servito delle iniezioni di citrato di ferro, a giorni alterni.

I. Clelia, di anni 15. Non ancora mestruata.

*Es. del sangue* (10 giugno 1899):

Gl. r. 3,181,250 - Gl. b. 4375 - Hb. 50.

(9 luglio 1899): Gl. r. 4,112,500 - Gl. b. 4862 - Hb. 60.

(23 luglio): Gl. r. 4,350,000 - Gl. b. 5416 - Hb 65.

Stato generale migliorato.

*
* *

La tolleranza del rimedio è stata, si può dire, completa in tutte le malate. Le funzioni gastro-enteriche sono andate gradatamente migliorando in tutte, ed in tre sole si è avuta un po' di diarrea, durata una o due giorni e cessata con poche goccie di laudano o spontaneamente, senza ricomparire, sebbene si fosse seguitato l'uso delle pillole, a quattro al giorno.

Qualcuna aveva invano precedentemente tentato l'uso del ferro, avendo sofferto non lievi disturbi per le pillole di Blaud.

Tuttavia non ho creduto conveniente spingermi oltre cinque pillole al al giorno; essendo d'accordo con coloro che ritengono possibilmente dannosa una quantità maggiore di acetato di rame.

In tre malate, dopo che la cura si protraeva da qualche tempo, son comparse nelle urine tracce d'albumina, senza alcun elemento anormale nel sedimento. Ma fu anche questo un fenomeno passeggiero, e non accompagnato da alcun altro disturbo concomitante. D'altra parte non si manifestò in inferme che seguitarono la cura per più di un mese.

La cura mantenuta in questi limiti può dirsi adunque del tutto innocua.

*
* *

Cerchiamo ora di riassumere, sulla scorta delle cifre precedentemente riportate, le modificazioni rilevate nei successivi esami di sangue, nelle malate sottoposte alla cura.

Credo di non poter meglio far rilevare i risultati che presentandoli nel quadro che segue, e nel quale sono segnati da un lato i giorni trascorsi tra una ricerca e l'altra e dall'altro le cifre ottenute nella prima e nella seconda ricerca.

| Esperimento | Giorni | Terapia | Hb | Globuli rossi | Globuli bianchi |
|---|---|---|---|---|---|
| I . . . . | 17 | Semplice riposo | 50 - 55 | 3,260,512 - 3,566,240 | 5322 - 5208 |
| | 19 | Rame | 70 | 3,932,291 | 6458 |
| | 7 | Id. | 70 | 4,040,000 | 7291 |
| II. . . . | 18 | Semplice riposo | 38 - 45 | 3,120,187 - 3,375,000 | 3844 - 3821 |
| | 13 | Rame | 70 | 4,762,500 | 3500 |
| III . . . | 20 | Id. | 60 - 80 | 2,956,570 - 4,320,106 | 3642 - 4166 |
| IV . . . | 20 | Id. | 45 - 70 | 3,130,555 - 4,337,500 | 4244 - 6212 |
| V. . . . | 15 | Id. | 55 - 75 | 4,725,000 - 4,925,000 | 2146 - 2708 |
| VI . . . | 14 | Id. | 55 - 60 | 2,989,533 - 4,612,812 | 4167 - 4375 |
| | 18 | Id. | 75 | 5,325,000 | 3750 |
| VII. . . | 14 | Id. | 35 - 48 | 2,818,750 - 3,066,729 | 4375 - 3800 |
| | 36 | Sospesa la cura per 16 giorni | 62 | 4,691,666 | 3800 |
| | 11 | Rame | 65 | 5,450,000 | 4300 |
| VIII . . | 15 | Id. | 45 - 60 | 3,718,000 - 4,128,384 | 2352 - 3382 |
| | 15 | Id. | 80 | 5,062,507 | 3926 |
| IX . . . | 20 | Id. | 42 - 60 | 2,568,765 - 3,828,125 | 3708 - 4781 |
| | 21 | Id. | 62 | 4,400,000 | 4791 |
| X. . . . | 21 | Id. | 38 - 68 | 2,124,000 - 3,460,938 | 3435 - 3477 |
| | 28 | Id. | 65 | 4,250,000 | 3520 |
| XI . . . | 21 | Id. | 60 - 80 | 4,250,000 - 4,371,875 | 6244 - 5312 |
| XII. . . | 27 | Id. | 65 - 80 | 3,843,748 - 4,175,000 | 6850 - 7317 |
| XIII . . | 28 | Id. | 48 - 60 | 3,862,500 - 4,837,500 | 5807 - 6041 |
| | 15 | Id. | 82 | 5,500,000 | 4600 |
| XIV . . | 17 | Semplice riposo | 45 - 45 | 4,250,000 - 4,233,333 | 2708 - 2500 |
| | 11 | Rame | 68 | 4,357,802 | 2500 |
| | 11 | Id. | 55 | 4,970,000 | 4583 |
| | 38 | Pillole Blaud | 70 | 5,516,616 | 4100 |
| XV. . . | 19 | Rame | 45 - 60 | 3,525,000 - 4,137,500 | 3752 - 4580 |
| | 20 | Id. | 75 | 4,718,596 | 3955 |
| XVI . . | 27 | Id. | 45 - 68 | 3,150,000 - 4,500,000 | 3750 - 5620 |
| | 21 | Id. | 78 | 4,539,187 | 3333 |
| XVII . . | 22 | Id. | 70 - 78 | 4,062,300 - 4,737,123 | 4588 - 6300 |
| XVIII . | 28 | Id. | 70 - 70 | 3,187,500 - 4,516,666 | 5800 - 5400 |
| XIX . . | 23 | Iniezioni di ferro | 50 - 60 | 3,181,250 - 4,112,500 | 4375 - 4862 |
| | 20 | Id. | 65 | 4,350,000 | 5416 |

Cominciando dall' Emoglobina, queste cifre provano chiaramente che in tutte le malate essa è cresciuta più o meno rapidamente nel corso della cura. Solo in qualcuna, dopo essere cresciuta sul principio, d'una certa quantità, non ha subito notevoli aumenti ulteriori; ed in due anzi è leggermente diminuita. Tuttavia è da rilevarsi qualche caso in cui da 45 si arriva ad 80 in un mese di cura, da 45 a 60 in soli 20 giorni, ecc.

Però dando uno sguardo alle cifre ottenute sulla fine della cura in tutte le inferme, si nota subito che esse non sono molto alte. Il massimo è 82 dopo circa un mese e mezzo di cura, e dopo una cifra iniziale di 48. Si dovrebbe adunque affermare che l'uso continuato di piccole dosi di acetato di rame cresce progressivamente l'Hb, ma che non si ottengono cifre così elevate come pel ferro.

Pel ferro infatti mi basterà riportare alcune delle cifre ottennte colle pillole di Blaud dal prof. ARCANGELI (1).

Da 50 egli in 36 giorni ottenne 90; da 37 in 56 giorni, 85; da 35 in 33 giorni, 80; ma anch'egli in altri casi non ebbe aumenti rapidi e notevoli.

Non si può certo disconoscere che nelle cifre da me ottenute abbiano esercitato una certa influenza il riposo e la buona nutrizione; ma non si può attribuire solamente a questo l'aumento progressivo dell'Hb. Molti ritengono che col riposo e colla buona nutrizione possa crescere d'un certo grado il numero delle emazie, ed in minor grado l'Hb. Ma basta dare uno sguardo alle cifre che ho riportato nella precedente tabella per convincersi che l'aumento dell'Hb deve in gran parte attribuirsi al rimedio.

Nella prima osservazione si ha che nell'inferma tenuta pei primi 17 giorni al semplice riposo e buon vitto, si ebbe per l'Hb un aumento di 50 a 55, e nei successivi 19 giorni, in cui fu curata colle pillole di rame, si andò da 55 a 70; nella seconda inferma si ebbe nei primi 18 giorni col semplice riposo un aumento da 38 a 45 e nei successivi 13 giorni, in cui prese le p., si arrivò a 70. In un'altra inferma nei primi 15 giorni, nei quali prese le p., si arrivò da 55 a 75.

Vedremo appresso in che proporzione l'aumento della quantità di Hb ha seguito l'aumento numerico dei globuli rossi.

*
* *

Dalla tabella appare subito che anche l'aumento dei globuli rossi è stato rapido e progressivo, e non è mai mancato, mentre in pochissimi

(1) *La Clorosi*. Soc. Dante Alighieri, 1895.

casi l'Hb si è mantenuta stazionaria o è cresciuta di poco. In qualche malata si è raggiunta anzi una vera iperglobulia, e si è avuta una cifra di 5 milioni e mezzo.

Anche a questo riguardo confrontando le mie cifre con quelle dell'ARCANGELI trovo che il progressivo aumento globulare è stato più forte dietro l'uso delle pillole Blaud e che si è avuto più facilmente una più forte iperglobulia, tanto da arrivare in un caso a 6,800,000. Ricordo però che il caso da me curato colle iniezioni di citrato di ferro non mi ha dato risultati così notevoli sia per l'aumento dell'Hb che dei globuli, e questo mi conferma, in riguardo alla efficacia di tali iniezioni, nella non molta fiducia che ne avevo acquistata, osservando parecchie altre clorotiche, curate colle medesime.

Inoltre nelle clorotiche, nelle quali avevo iniziata la cura col solo riposo, l'aumento globulare si dimostrò scarso o nullo. Mi sento quindi autorizzato, anche pel cresciuto numero delle emazie, ad ammetterne nei miei esperimenti la causa nel rimedio adoperato.

Dunque l'acetato di rame, usato a piccole dosi, non più di 5 ctgr., nella clorosi produce un aumento del numero di globuli; ma non come il ferro, usato per via interna, e precisamente sotto la forma delle pillole del Blaud.

Vediamo ora in che proporzione sono cresciuti, dietro l'uso del rame, i globuli e l'Hb.

L'aumento globulare, ho già detto, si è avuto costantemente ed è stato piuttosto notevole; quello dell'Hb è in pochissimi casi mancato, e nell'insieme dei casi non è stato altrettanto rimarchevole. Questi risultati mi ricordano quelli recentemente ottenuti da WIDAL e MERKLEN (1) coll'uso di un nuovo preparato arsenicale, il cacodilato di sodio. Essi infatti videro che l'Hb non cresceva proporzionatamente al numero delle emazie.

Anzitutto le prime due cifre che nella tabella precedente segnano, in ogni esperimento, ciascuna lo stato dell'Hb e dei globuli rossi all'inizio della cura, ci danno, in tutti i casi osservati, una buona serie di osservazioni per riconoscere il rapporto quantitativo dell'Hb e delle emazie nella clorosi. Nella maggior parte dei casi con pochi globuli si avea pure scarsa Hb; ma in pochi altri, pure essendo l'Hb poco più di 50 %, il numero dei globuli era poco al di sotto del normale. Questo conferma ancora una volta che il fatto principale e più costante nella clorosi è la diminuzione dell'Hb.

Confrontando ora le due cifre rispettivamente dell'Hb e delle emazie

(1) Société médicale des hôpitaux de Paris, 2 marzo 1900.

ottenute alla fine della cura troviamo che la prima non ha che di poco sorpassato l'80 %, ed in un numero di casi non molto grande, mentre la seconda non è stata mai minore di 4 milioni, e talvolta ha superati i 5 milioni. Il che conferma quanto ho sopra accennato.

*
* *

I globuli bianchi dalla maggior parte degli autori sono considerati in aumento nelle clorosi; qualcuno li ritiene in quantità normale; qualche altro in aumento solo in certi stadi.

Ritenendo come media normale 5000 corpuscoli bianchi per mm. cubico, e dando uno sguardo alle cifre ottenute nelle mie clorotiche prima dell'inizio della cura, appare che in 3 casi detto numero era al di sotto di 3000, in 6 casi al di sotto di 4000, in 5 al di sotto di 5000, in 3 al di sopra di 5000, in 2 al di sopra di 6000. Dunque il fatto più comune era non l'aumento dei globuli bianchi, ma la loro diminuzione, che arrivava in alcuni casi anche a metà della cifra normalmente stabilita.

Prendendo in considerazione le cifre avute durante la cura col rame ed alla fine di questa, si rileva che in circa la metà dei casi i globuli bianchi andarono più o meno aumentando di numero; mentre negli altri rimasero quasi immutati od anche diminuirono di poco.

Dunque non è abbastanza dimostrata un'influenza diretta del rame sulle variazioni numeriche dei globuli bianchi, benchè il maggior numero dei fatti possa far ritenere che essi possano lievemente aumentare.

Quanto alla qualità dei globuli bianchi, ho trovato quasi sempre prevalere nelle mie clorotiche i polinucleati; e solo in qualcuna era un discreto numero di mononucleati.

*
* *

Ho voluto completare i miei esperimenti occupandomi anche dell'eliminazione del rame per le urine. Ed ho voluto anzitutto persuadermi fino a qual punto di diluizione le tracce del rame possono essere svelate nelle urine.

Ho preparato perciò una soluzione titolata di acetato di rame, che aggiungevo alle urine normali, filtrandole con un comune filtro di carta quando erano un po' torbide, ed in seguito anche col carbone animale, per impedire che i normali pigmenti dell'urina nascondessero le minime variazioni di colorito prodotte dal reagente.

Preparavo quindi la seguente serie di diluizioni:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| *A.* 1 | ctgr. di acetato | di rame in | 10 | c. c. di urina |
| *B.* 1 | id. | id. | 20 | id. |
| *C.* 1 | id. | id. | 40 | id. |
| *D.* 1 | id. | id. | 80 | id. |
| *E.* 1 | id. | id. | 160 | id. |
| *F.* 1 | id. | id. | 320 | id. |

Su queste soluzioni saggiavo la reazione del rame, coi suoi più comuni reagenti: il ferrocianuro potassico (al 10 %) e la potassa (al 50 %).

I. Colla potassa ottenevo:

*Colla diluizione* A: Colorazione diffusa del liquido in un bel violetto, ed un precipitato a piccoli fiocchi, dello stesso colore. Aspettando che detto precipitato vada verso il fondo e riscaldando in seguito fino all'ebollizione, il colorito del liquido soprastante non cambia, mentre i fiocchetti tendono a prendere un colore verde scuro. Aggiungendo ammoniaca a caldo, i fiocchetti scompaiono come disciolti nel liquido, che prende un bel color verde chiaro diffuso, però col raffreddamonto essi precipitano e si depositano al fondo.

*Colla diluizione* B: Gli stessi fatti.

*Colla diluizione* C: Color violetto chiaro diffuso del liquido e scarsi fiocchetti dello stesso colore.

*Colla diluizione* D: Colorito violaceo pallido.

*Colla diluizione* E: Tinta leggermente violacea appena distinguibile, nell'urina filtrata col carbone animale.

*Colla diluizione* F: Nessun congiamento di colore, nemmeno nell'urina filtrata col carbone animale.

II. Col ferrocianuro potassico ottenevo:

*Colla diluizione* A: Precipitato di finissimi granuli di color rosso-oscuro intenso, che presto deposita al fondo in uno strato nerastro.

*Colla diluizione* B: Reazione meno intensa.

*Colla diluizione* C: Colorito rossastro-scuro diffuso.

*Colla diluizione* D: Colorito poco percepibile.

*Colla diluizione* E: Tracce debolissime della reazione nelle urine filtrate col carbone animale.

*Colla diluizione* F: Reazione assente.

Stabiliti questi fatti ho ricercato nelle clorotiche sottoposte all'esperimento il rame nelle urine.

In nessuna l'ho rinvenuto nei primi giorni della cura. In poche l'ho rinvenuto negli ultimi giorni, con una reazione che poteva far presumere una quantità di rame in diluizione tra la D e la E.

Posso dunque concludere che usando per un certo tempo le dosi di 4 a 5 ctgr. al giorno di acetato di rame, si può rinvenire debolissime tracce di rame nelle urine. Il resto potrà essere immagazzinato nell'organismo o eliminato per altre vie, e specialmente colla bile.

*
* *

Tornando ora all'azione ematogena del rame, si può affermare che le cifre che ho ottenute coi successivi esami di sangue sono state ben confermate nel loro valore dalle modificazioni dello stato generale nelle inferme sottoposte alla cura. Andò migliorando progressivamente il colorito e crescendo il peso del corpo, diminuirono d'intensità i soffi cardiaci anorganici ed i disturbi subbiettivi. In qualche caso è stata beneficamente influenzata anche la mestruazione.

Non potrei dire se la cura, protratta ancora più a lungo, sarebbe stata ulteriormente ben tollerata o sarebbe stata dannosa, diminuendo i benefici ottenuti. Ho cercato inoltre di rivedere dopo un certo tempo le inferme già uscite dall'ospedale, e qualcuna si manteneva ancora in buone condizioni; qualche altra era di nuovo deperita, avendo dovuto sottoporsi ad occupazioni faticose, con un' alimentazione insufficiente.

Ad ogni modo credo abbastanza dimostrato che il rame, e precisamente l'acetato di rame, delle cui proprietà venefiche si è avuta finora una specie di terrore, possa avere, moderatamente usato, una vera e propria azione ricostituente. E lo confermano ancora più i vantaggi che si hanno coll'uso di certe acque minerali contenenti rame, ad es. quelle di Levico e di Vetriolo.

Nella pratica potremo profittare di tale azione per sostituirne l'uso a quello del ferro, quando questo, come accade in alcune clorotiche, venga poco tollerato; o alternarne l'uso con quello del ferro, per impedire ulteriori probabili fenomeni d'intolleranza.

E riassumendo ora quanto ho cercato di dimostrare nel presente lavoro, credo di potere affermare:

1. Le piccole dosi quotidianamente ripetute di acetato di rame (4 o 5 ctgr.) sono benissimo tollerate anche per un certo periodo di tempo.

2. Esse producono un aumento moderato dell'emoglobina, uno più considerevole dei globuli rossi, e forse anche un leggero aumento dei globuli bianchi. Tale azione ematogena è però inferiore a quella del ferro.

3. Si riesce talvolta, dopo un certo tempo dall'inizio della cura con tali piccole dosi di rame, a rilevarne la presenza nelle urine.

---

III.

# Del significato clinico dell' indacanuria nelle affezioni del fegato

per il dott. RABAJOLI CESARE REGOLO.

L'analisi chimico-microscopica delle orine ha certamente un grande valore e tanto il clinico quanto il pratico ad essa ricorrono prima di formulare con certezza una diagnosi. Ed anzi alcune fra le più importanti malattie del nostro organismo, si riconoscono e si diagnosticano con sicurezza dal reperto analitico completo ed esatto delle orine. E dal trovarvi certe sostanze e dalla loro qualità e quantità si possono dedurre anche dei giudizi prognostici. Fra gli svariati elementi anormali che si ritrovano nelle orine in vari processi morbosi, ha certo non lieve importanza la presenza in più grande quantità dell'indacano. Questa sostanza, come è noto dalla fisiologia, si può rinvenire in piccolissime tracce anche nelle orine normali. Secondo Senator mancherebbe nelle orine del neonato perchè in esso mancherebbe la sostanza che forma l'indaco azzurro. L'indolo è la sostanza generatrice dell'indacano, il quale viene ad essere rintracciato nelle orine sotto forma di indossilsolforico. La genesi dell'indolo sarebbe l'intestino e si formerebbe per la decomposizione delle sostanze albuminose.

In patologia umana l'indacanuria ha una grande importanza, poichè questa sostanza la si ritrova in vari processi morbosi di non trascurabile entità. Moltisssimi ricercatori fecero dell'indacanuria oggetto dei loro studi e non pochi lavori su questo argomento si scrissero. Le osservazioni cliniche che si fecero sull'eliminazione dell'indacano furono fatte però sopra una casistica di varie malattie, nè mai l'indacano si volle ritenere come un sintoma quasi specifico di un processo morboso. L'indacano, come anche l'ammise ultimamente Baumann, si credeva dovuto ad una aumentata decomposizione d'albumina nello apparato intestinale. La genesi dell' indacano non è ancora bene spiegata, e sopra di essa esistono sempre disparità d'opinioni e di vedute. Riguardo al suo significato clinico Senator ed Hennige ammisero crescesse nelle forme di consunzione e di inanizione. Jaksh lo ritrovò in notevole quantità in una pleurite essudativa, così pure ammise la sua presenza nelle forme di peritoniti sierose.

Altri ricercatori lo trovarono anche nel morbo di Addison ed in alcuni casi di rene raggrinzato. La presenza dell'indacano nelle orine era stata altresì osservata in certe malattie nervose come lo dimostrarono Hassal, Haller, Legroux ed altri investigatori. Jaffè aveva notato abbondante indacanuria in tutti i processi patologici collegati ad una occlusione intestinale. In questi casi la maggiore formazione d'indolo si deve, più che alla digestione pancreatica, alla scomposizione degli albuminoidi, e la sua maggiore ritenzione nell'intestino ne spiega il maggiore riassorbimento, per cui più abbondante si ritrova nelle orine sotto

forma di indossilsolfato potassico. Ultimamente si rivolsero l'attenzione e lo studio sull'indacano per trarne un qualche dato diagnostico nelle infezioni tifiche.

Ed in un lavoro del MOTTA-COCCO è dimostrato che l'indacanuria non si mostra fin dall'inizio della malattia, ma generalmente comparisce al terzo settenario e segue crescendo l'involuzione del processo. Il MOTTA-COCCO ammette altresì che una forte quantità d'indacano nelle urine nelle prime giornate di malattia, quando ancora non è possibile stabilire la diagnosi di tifo addominale o di febbre infettiva, sebbene la sua presenza non abbia un valore diagnostico assoluto, ha certamente una discreta importanza per propendere per la seconda forma morbosa.

GILBERT e CASTAIGNE nel loro lavoro « Du chimisme hépatique dans la chlorose. » ritrovarono in qualche soggetto studiato presenza d'indacanuria, ma essi non dettero importanza alcuna a questo fatto.

E lunga e non facil cosa sarebbe il dover numerare tutti gli altri lavori e tutte le altre osservazioni che si fecero sopra l'indacanuria, e certamente una qualche difficoltà presenterebbe il dover segnalare in questa breve sintesi la importanza che a questo sintomo attribuirono i diversi osservatori e ricercatori.

La presenza dell'indacano è ritenuta come costante nelle coprostasi, nei processi morbosi dell'intestino ed in tutti i processi di natura infettiva. Anche nel carcinoma gastrico si è ritrovato, ed io pure in vari casi di carcinoma dello stomaco lo rinvenni abbondante nelle urine: così pure lo ritrovai in un individuo tubercoloso con degenerazione grassa del fegato. Oltrechè un valore diagnostico si volle attribuire all'indacano un significato prognostico.

Ciò però non è troppo esatto, poichè non si deve attribuire un significato infausto alla reazione in sè stessa, ma soltanto alla sua costanza, perchè si può ritenere che finchè essa permane esista sempre un disturbo considerevole di nutrizione. Come ad esempio il perdurare della reazione dopo avere eseguito un atto operativo per stenosi intestinale, dimostra l'insuccesso della operazione e che quindi tutt'ora esiste l'insufficienza intestinale.

L'indacanuria dapprima fu ritenuta da GILBERT e WEIL sintomo d'insufficienza epatica accompagnata però dagli altri sintomi d'insufficienza epatica, come glicosuria alimentare, ipoazoturia, urobilinuria, ecc., ecc. Il fegato, dicono questi autori, sembra eserciti un'azione di arresto sull'indacano e l'indacanuria quindi sarebbe un sintomo d'insufficienza epatica. In un successivo lavoro però GILBERT e WEIL ritengono l'indacanuria come sintomo isolato dell'insufficienza del fegato (*De l'indicanurie comme symptome isolé de l'insuffisance hépatique*). Questa asserzione a me parve troppo assoluta, e perciò essendomi capitati vari casi di affezioni epatiche, volli ricercare in esse le varie alterazioni che si rinvengono nelle orine avendo però maggiore riguardo alla presenza dell'indacano. Nel campo clinico ed anche nel campo pratico sarebbe di un valore prezioso ed indiscutibile l'osservazione di GILBERT e WEIL, perchè ritrovato l'indacano in una certa quantità, si potrebbe dalla sua presenza nelle orine stabilire la diagnosi di una affezione del fegato. Ma poichè un sintomo isolato non può con sicurezza essere l'indice di una data affezione, fa d'uopo che questo sintoma,

per quanto caratteristico e per quanto patognomonico, per divenire decisivo, sia collegato ad altri sintomi appartenenti alla sindrome morbosa che si studia. Ciò vale per tutto il campo della patologia umana e per conseguenza vale altresì per il gran capitolo delle affezioni del fegato.

E poichè l'indacano lo si è trovato e lo si ritrova in isvariati processi morbosi, come dapprima ho notato, senza che in essi fosse o sia compromesso il fegato, ciò viene quasi ad escludere che l'indacanuria sia un fenomeno che si riscontri soltanto nelle malattie del fegato, le quali apportino l'insufficienza di questa glandula.

Nella produzione dell'indolo dal quale si origina l'indacano, hanno importanza grandissima le condizioni dell'apparato digerente, e si capisce facilmente che dalla maggiore o minore produzione d'indolo e quindi dal suo assorbimento più o meno abbondante, si potranno riscontrare o delle tracce o delle quantità rimarchevoli d'indacano nelle orine.

È un fatto però che nella genesi dell'indacano troppo peso si dà alla putrefazione intestinale, senza tenere in mente che altre fonti di scomposizione di sostanze albuminoidi possono esistere nel nostro organismo. E non avvengono forse anche in seno ai nostri tessuti delle decomposizioni di albuminoidi? E la esistenza di focolai purulenti, di ascessi, non sono altrettante espressioni di luoghi ove avvengono decomposizioni di sostanze albuminose, le quali non sono che tante fonti di genesi di produzione d'indacano? Questi fatti non debbono per nulla essere trascurati, e ad essi si dovrà dare una notevole importanza nella discussione che tutt'ora si agita, per stabilire in modo esatto ove si origini l'indolo, sostanza generatrice dell'indacano.

Nella ricerca dell'indacano per le mie osservazioni mi servii di vari metodi, ma meglio d'ogni altro mi corrispose il metodo ormai classico del Jaffè. Gli altri metodi l'adoprai come controllo, e fra questi usai il metodo del Loubion ed il metodo proposto da Anann nella *Revue de la Suisse Romande*, il quale sostituisce all'ipoclorito di calcio il persolfato di sodio in soluzione acquosa al 10 per cento, ed invece dell'acido idroclorico adopra l'acido solforico.

Senza per ora tener conto dell'ablazione della milza o della sua influenza sulla produzione dell'indacano, lavoro già eseguito dal Mazzetti e dal Marcantonio, riferirò in succinto le osservazioni fatte a proposito di alcuni casi di affezioni del fegato e nei quali praticai l'esame delle orine.

I Caso. — C. A., uomo di anni 48, costituzione robusta, masse muscolari bene sviluppate, sviluppo scheletrico regolare. Temperatura 37.1. Pulsazioni 75. Respirazioni 18. Di notevole nella sua anamnesi una pregressa infezione sifilitica. Diagnosi clinica: *Cirrosi atrofica del fegato.*

*Esame delle orine:* Quantità 1200 - Reazione acida - Peso specifico 1017 - Albumina assente - Zucchero assente - Pigmenti biliari leggere tracce - Urobilina presente - Urea 13 per mille - Indacano assente.

II Caso. — C. S., uomo d'anni 55, costituzione buona, masse muscolari solide, sviluppo scheletrico regolare. Temperatura 36.8. Pulsazioni 70. Respirazioni 18. Non ha mai sofferto malattia alcuna degna di nota, non malarico e non sifilitico, piuttosto uomo dedito agli alcoolici. Diagnosi clinica: *Cirrosi atrofica del fegato.*

*Esame delle orine:* Quantità 1000 - Reazione acida - Peso specifico 1020 - Albumina assente - Zucchero assente - Pigmenti biliari assenti - Urobilina presente - Urea 11.25 per mille - Indacano assente.

III Caso. — M. A., donna d'anni 67, costituzione piuttosto gracile, masse muscolari non troppo valide, sviluppo scheletrico regolare. Temperatura 37. 5. Pulsazioni 80. Respirazioni 22. Anamnesi negativa; abusò di sostanze alcooliche. Diagnosi clinica: *Cirrosi ipertrofica del fegato.*

*Esame delle orine:* Quantità 800 – Peso specifico 1018 – Reazione acida – Albumina assente – Zucchero assente – Pigmenti biliari abbondanti – Urobilina presente – Urea 14. 30 per mille – Indacano leggere tracce.

IV Caso. — G. A., uomo d'anni 38, costituzione buona, masse muscolari bene sviluppate, sistema scheletrico normale. Temperatura 38. 1. Pulsazioni 85. Respirazioni 24. Ha sofferto vari attacchi di reumatismo articolare.

Diagnosi clinica: *Itterizia catarrale da stasi accompagnata da una insufficienza mitralica e da una stenosi aortica.*

*Esame delle orine*: Quantità 500 – Reazione leggermente acida – Peso specifico 1020 – Albumina tracce – Zucchero assente – Pigmenti biliari abbondanti – Urobilina presente – Urea 14 °/₀₀ – Indacano assente.

V Caso. — M. T., donna d'anni 54, con masse muscolari e sviluppo scheletrico regolari e bene sviluppati. Temperatura 37. Pulsazioni 70. Respirazioni 18. Sofferse due volte l'infezione malarica ed abusò di alcoolici.

Diagnosi clinica: *Cirrosi atrofica del fegato.*

*Esame delle orine:* Quantità 850 – Reazione acida – Peso specifico 1020 – Albumina tracce – Zucchero assente – Pigmenti biliari assenti – Urobilina presente – Urea 10. 75 °/₀₀ – Indacano assente.

VI Caso. — C. M., uomo d'anni 59, di costituzione robusta con sviluppo scheletrico regolare. Temperatura con leggeri rialzi vespertini fino a 37. 8. Pulsazioni 75. Respirazioni 20. Anamnesi negativa, grande consumatore di alcool.

Diagnosi clinica: *Cirrosi atrofica del fegato.*

*Esame delle orine:* Quantità 500 – Reazione acida – Peso specifico 1017 – Albumina assente – Zucchero assente – Pigmenti biliari assenti – Urobilina presente – Urea 12. 25 °/₀₀ – Indacano leggerissime tracce.

VII Caso. — M. A., donna d'anni 39, di buona costituzione con sviluppo muscolare e scheletrico normale. Anamnesi negativa. Diagnosi clinica confermata dall'atto operativo su di essa eseguito: *Ciste da echinococco del fegato suppurata.*

*Esame delle orine:* Quantità 1400 – Reazione acida – Peso specifico 1019 – Albumina assente – Zucchero leggere tracce – Pigmenti biliari assenti – Urobilina in piccolissime tracce – Urea 17. 35 °/₀₀ – Indacano presente.

VIII Caso. — T. C., donna d'anni 45, di costituzione buona e regolare. Temperatura normale con qualche lieve rialzo serotino. Pulsazioni 75. Respirazioni 20. Anamnesi completamente negativa.

Diagnosi clinica: *Itterizia catarrale da angiocolite accompagnata da accessi di coliche epatiche.*

*Esame delle orine:* Quantità 750 – Reazione fortemente acida – Peso specifico 1021 – Albumina assente – Zucchero assente – Pigmenti biliari abbondanti – Urobilina presente – Urea 12. 55 °/₀₀ – Indacano tracce.

IX Caso. — M. C., uomo di robusta costituzione, con masse muscolari assai valide, età anni 35, colono. Sofferse per più volte l'infezione malarica.

Diagnosi clinica: *Ascesso del fegato.*

*Esame delle orine:* Quantità 1000 – Reazione acida – Peso specifico 1015 – Albumina assente – Zucchero assente – Pigmenti biliari abbondanti – Urobilina presente – Urea 14 °/₀₀ – Indacano presente.

X Caso. — G. S., uomo d'anni 44, di robusta costituzione con sviluppo scheletrico regolare e masse muscolari valide. Sofferse varie affezioni intestinali.

Diagnosi clinica: *Vasto ascesso del fegato occupante quasi tutta l'ala destra di questo organo.*

*Esame delle orine:* Quantità 1300 – Reazione acida – Peso specifico 1018 – Albumina assente – Zucchero assente – Pigmenti biliari abbondanti – Urea 16 °/₀₀ – Urobilina presente – Indacano tracce.

Questa è la breve casistica delle osservazioni fatte nelle sopra descritte affezioni del fegato. Rivolsi altresì la mia osservazione sopra altre forme morbose e così potei constatare presenza d'indacano in un caso di enterocolite membranosa, in qualche pneumonite crupale, in varie peritoniti siero-fibrinose ed anche specifiche. In un caso pure di diabete mellito associato ad infantilismo con lesioni specifiche dell'apice e vizio congenito di cuore, rinvenni all'esame delle orine tracce d'indacano.

La statistica è breve, ma si offre certamente a delle considerazioni le quali non sono prive di una certa importanza. Da esse risulta che l'indacano non sempre comparisce in tutti i processi morbosi del fegato, ma che esso si comporta in una maniera diversa a seconda della natura del processo che ha invaso il parenchima epatico più o meno distruggendolo. Il volere quindi ritenere l'indacanuria come sintomo isolato di una insufficienza epatica è una asserzione troppo assoluta, e perciò non troppo esatta. L'assolutismo non può esistere nella sintomatologia di tutte le svariate lesioni del nostro organismo, poichè ad ogni singola affezione non corrisponde mai, negli organi a funzioni diffuse, un sintomo isolato, o come diciamo comunemente patognomonico, ma sibbene una sindrome fenomenica nella quale potrà maggiormente spiccare con più valore diagnostico un sintoma invece che un altro. L'indacanuria insieme ad altri sintomi vuoi semeiologici, vuoi chimici, può completare la sintomatologia di una affezione epatica, ma non può da sola caratterizzarla. E ciò che dicesi per l'indacanuria vale anche per la cosidetta glicosuria alimentare, la quale se si può trovare collegata ad alcuni stati morbosi del fegato, altre volte invece si ritrova indipendentemente da qualsiasi lesione epatica. Ed infatti Colasanti in 7 casi di cirrosi epatica non riscontrò mai glicosuria.

Nei miei casi riscontrai solo in tre volte glicosuria alimentare somministrando agli infermi determinate quantità di idrati di carbonio. Questo fatto era già stato notato fin dal 1875 da Colrat e Conturier ed in seguito da altri ricercatori. Oggi però è molto discusso questo fenomeno, e per lo più si ritiene che la glicosuria alimentare non sia un sintomo d'insufficienza epatica il quale abbia molto valore. Così Patella e Lodoli in un loro lavoro sulla *Glicosuria alimentare sperimentale nella pneumonite*, affermano che la glicosuria alimentare nelle epatopatie non è più frequente di quella che la si riscontri in altri processi morbosi. Così pure Kraus e Ludwig sostengono che la glicosuria non deve ritenersi come sintomo di alterata funzione della cellula epatica. Risultati negativi ottennero nella cirrosi ipertrofica e nella cirrosi atrofica Valmont, Landouzy, Herard e Dejerine, Vulpian e Raymond, Hady e Moscatelli.

Frerichs su 19 casi di cirrosi atrofica l'osservò soltanto due volte; Bloch su nove casi di cirrosi atrofica solo una volta; Zulzer la dice rara nelle malattie del fegato.

La glicosuria alimentare fu ritrovata nelle urine normali, e secondo Linossier e Roques, questa si troverebbe nel 16 per cento degli individui sani. Brücke fu il primo a richiamare fin dal 1858 l'attenzione su questo fatto che si può ritenere come un fenomeno normale esagerato.

Per sorpassare questo sintomo, il quale non è l'oggetto principale delle nostre ricerche, dirò che ultimamente Arndt, studiando la glicosuria alimentare e transitoria nelle malattie cerebrali, trovò aumento di glicosuria nel 10 per cento nelle forme di demenza paralitica, nel 13 per cento negli alcoolisti cronici e nel 60 per cento negli alcoolisti con intossicamento alcoolico acuto.

Un fatto però saliente, e costantemente trovato anche in tutte le mie osservazioni, fu la diminuita eliminazione d'urea durante le 24 ore. Di questo fenomeno già ne parlavano Prevost e Dumas in una loro bella memoria stampata negli *Annales de chimie e de physique*, e dopo di loro il fatto fu pure osservato da Bouchardat e Meissner, e fin d'allora si volle trovare una relazione intima fra le funzioni del fegato e la produzione d'urea. In seguito Parkes e Murchison in Inghilterra, Brouardel e Fouillhoux in Francia, ripresero a studiare questo interessante argomento, ed oggidì è generalmente accettata la legge Charcot, la quale dice così: « Tutte le lesioni più o meno profondamente distruttive del parenchima epatico si accompagnano a diminuita quantità di urea nelle urine. Tali lesioni sono così quelle che invadono il parenchima epatico in tutta la sua estensione, come quelle che, se pure circoscritte, abbiano però distrutto in uno o più punti il parenchima epatico ».

Da ciò risulta che il sintoma che ha più valore nelle affezioni del fegato e che si riscontra constantemente, è la diminuita quantità d'urea, poichè bene a ragione il fegato viene riguardato come la sede più importante per la produzione d'urea. Accanto a questo sintoma ne va messo un altro importante, l'urobilinuria, costantemente trovata anche in tutte le osservazioni che io ho fatto. La presenza dell'urobilinuria dimostra che la cellula epatica non è capace di trasformare tutta l'urobilina che gli perviene, od in altri termini, che esiste un processo morboso del fegato, il quale ha determinato l'insufficienza funzionale ed anatomica della cellula epatica come fin dal 1897 aveva dimostrato Vitali e prima di lui Murri e Beck. In un ultimo lavoro del Vitali: *Ancora sulla patogenesi e significato semeiologico dell'urobilinuria*, è detto che, esclusa nella sua formazione l'azione dell'emolisi esagerata e della stasi fecale, devesi sempre ritenere l'urobilinuria come l'indice più sensibile dell'alterazione funzionale ed anatomica del fegato. Quale ne è dunque il suo significato semeiologico? È un fatto ormai già dimostrato che una urobilinuria cospicua e duratura parla sempre per un'alterazione del parenchima epatico. Sembra anzi che questo sintomo sia un buon dato per la diagnosi differenziale fra accessi dovuti ad una calcolosi epatica ed accessi dovuti ad una calcolosi renale. Nella calcolosi epatica poco tempo dopo l'accesso si manifesta una urobilinuria abbondante che dura per qualche po' di tempo, nella calcolosi renale può invece mancare assolutamente, oppure aversi tartivamente e non tanto abbondante.

I sintomi quindi che maggiormente si rendono più manifesti nelle alterazioni fisiologiche ed anatomiche della cellula epatica, sono, a parer mio, una diminuita eliminazione di urea, un aumentato coefficiente uro-tossico, ed una urobilinuria, la quale si manifesta in modo costante ed abbondante. L'indacano o meglio l'indacanuria non è certo priva d'importanza, ma la sua presenza non

si osserva in tutti i processi morbosi del fegato. E ciò perchè ciascuna affezione ha i suoi sintomi semeiologici ed i suoi reperti chimici e microscopici propri, nè la sindrome fenomenica di una data forma morbosa, adattare si può ad un processo morboso diverso da quello che l'ha originata.

La glandula epatica può divenire insufficiente per varie lesioni, ma tutte le lesioni, tutte le epatopatie non apporteranno diversità alcuna fra una forma e l'altra d'insufficienza? Così ad esempio la insufficienza del fegato dovuta ad una cirrosi atrofica o ad una cirrosi ipertrofica, è forse uguale a quella che si ha nella calcolosi epatica o nelle vaste epatiti suppurative? Nella forma di cirrosi atrofica, nella così detta cirrosi di Laennec, non si ha in fondo che una sostituzione di tessuto connettivale a quello specifico degli elementi della cellula epatica; nelle epatiti suppurative invece si ha addirittura una distruzione più o meno vasta del parenchima epatico, e talvolta alcuni ascessi finiscono coll'occupare un intero lobo del fegato. In queste varie e profonde alterazioni epatich come non corrispondono nello stesso modo i diversi sintomi semeiologici, ai quali dànno origine, è giusto altresì pensare che non ugualmente corrisponderà la sindrome urologica. Ed invero essa ora comparisce molto precocemente ed ora tardivamente ed anche incompleta, a seconda dell'affezione che ha interessato il parenchima epatico. E ciò perchè l'insufficienza del fegato nella cirrosi atrofica è molto precoce, mentre più tardiva è nella cirrosi ipertrofica; così pure precoce è nel cancro del fegato e nella sifilide del fegato. Nella tubercolosi epatica, specie nella forma di Hanot-Lauth, l'insufficienza è incostante, ed incostante ed assai tardivamente si osserva nella degenerazione grasssa ed amiloide del fegato.

Fenomeni appartenenti alla sindrome urologica d'insufficienza epatica furuno notati da Carrière, Surmont e Brunelle, nelle coliche saturnine. Ma il fatto ormai da tempo già dimostrato che, cioè, la cellula epatica può in parte od in totalità perdere le sue funzioni fisiologiche, è degno di molta importanza in riguardo alla fenomenologia urologica delle epatopatie.

Clinicamente si possono distinguere tre categorie d'insufficienza epatica, le quali tutte appartengono al gran capitolo dell'insufficienza assoluta del fegato sulla quale scrissero importanti lavori Rokitansky, Trousseau, Jaccoud, Hajem ed altri illustri. Nella così detta *insufficienza epatica latente*, si ha un quadro morboso non ben delineato, e le funzioni del fegato possono restare anche per un po' di tempo normali ed alterarsi in seguito ad una leggera causa occasionale. I primi sintomi dell'alterata funzione epatica appartengono alla funzione urogenica del fegato e l'eliminazione giornaliera d'urea è assai diminuita. Insieme a questo fatto si riscontra elevazione del coefficiente uro-tossico ed urobilina: qualche volta si può trovare anche la glicosuria alimentare.

*Nella piccola insufficienza epatica* o *piccolo epatismo*, si hanno altri sintomi più importanti e più svariati, e si può dire che ciascun apparecchio del nostro organismo contribuisca con qualche disturbo a formare questa nuova sindrome epatica. Più rimarcata e più grave è la sintomatologia della *grande insufficienza epatica*. In questa la quadruplice funzione del fegato è profondamente lesa ed

alterata, e la sindrome urologica, dovuta all'alterata funzionalità fisiologica della cellula epatica, apparirà qui più manifesta e con sintomi più imponenti.

Anche in queste tre varie forme morbose del fegato non sempre si è trovata presenza d'indacanuria, poichè la sindrome urologica veniva sempre dominata da un diminuito tasso uremico, da urobilinuria, da aumento di coefficiente uro-tossico e qualche volta da una glicosuria alimentare. A tutta questa spiccata fenomenologia urologica, si può accompagnare, ma non sempre però, anche una indacanuria più o meno notevole, la quale fra mezzo a tanti segni d'una insufficienza epatica non è certamente da trascurarsi, ed anch'essa viene ad acquistare un valore diagnostico assai buono.

Volerla però considerare isolatamente come sintomo d'insufficienza epatica, mentre si può riscontrare in molte e svariate malattie del nostro organismo, è certo un'asserzione troppo assoluta la quale ha ancora bisogno di ulteriori prove e di ulteriori esperimenti a suo sostegno.

Come pure di ulteriori dimostrazioni avrà bisogno questo sintoma se lo si vorrà magari ritenere come l'indice di alcune malattie di fegato.

E perciò possiamo ritenere:

« 1° che l'indacanuria è un sintomo il quale può completare il quadro urologico che si ha nelle insufficienze epatiche;

« 2° che l'indacanuria oltre che nelle affezioni del fegato si può ritrovare in vari processi morbosi del nostro organismo;

« 3° che l'indacanuria perciò non può considerarsi come sintomo isolato di una insufficienza epatica;

« 4° l'indacanuria insieme alla sindrome urologica, che si ritiene dovuta ad una insufficienza epatica, può dare maggiore importanza al reperto analitico delle orine e confermare, con più ragione, l'alterazione della glandula fegato e delle sue molteplici e svariate funzioni. »

---

## IV.

## Per la storia delle recenti scoperte sulla malaria.

*Gentilissimo signor Redattore,*

Sono ben lieto che ospitando nel vostro giornale una lettera di Ross riguardante la malaria, mi offriate l'occasione di brevemente ripetere al pubblico medico quanto in proposito ho pubblicato con un corredo per me il più possibile scrupoloso di citazioni nella mia Memoria « Studi di uno zoologo sulla malaria ». Coglierò l'occasione per aggiungervi alcuni altri argomenti che varranno a mettere in miglior luce la questione.

Quistioni di siffatto genere sorgono sempre ogni volta vien fatta qualche importante scoperta nel campo biologico. I molti che hanno affrontato il problema, quando lo vedono risolto, si accorgono che anch'essi tra i tanti tentativi una volta o l'altra avevano mosso un passo verso l'ambita soluzione e concentrandosi sopra questo passo, giungono a credere che sia stato tanto lungo da arrivare alla meta. Chi non intese, per esempio, gli attacchi

contro uno dei nostri massimi istologi, attacchi che riuscirono vani e furono dimenticati, mentre andò sempre mettendosi in maggior rilievo il merito solidissimo del nostro connazionale?

Veramente questo e simili esempi mi avevano deciso ad aspettar giustizia dal tempo, senonchè la lettera di Ross non sembra un fenomeno isolato, ma un anello di una catena, e ciò appunto mi ha indotto a rispondere.

Ross dice agli Italiani che Grassi ha cercato di attribuirsi una fama immeritata nelle recenti scoperte sulla malaria. « La scoperta che speciali zanzare e precisamente gli Anofeli propaghino la malaria », assserisce Ross, « spetta a me e non a Grassi. Le mie investigazioni sugli emosporidi degli uccelli fornirono la soluzione fondamentale del problema della malaria. »

Io invece dico a Ross: l'amor proprio e la deficiente coltura scientifica vi fanno velo; invano voi avete tentato prima di me, di Bignami e di Bastianelli di dare una base positiva alla teoria che le zanzare propaghino la *malaria umana*, e la dimostrazione di quanto asserisco si legge con ogni particolare nel mio sopra citato lavoro. Ross dice che non val la pena di esaminarla; questo però è il suo giudizio che io mi permetto di non dividere. E invero, se il lettore vorrà leggere quanto è scritto nel mio lavoro a pag. 4 e 5, da pag. 9 a 15 e da pag. 29 a 31, troverà facilmente una risposta a tutte le accuse contenute nella lettera di Ross, anzi si meraviglierà di trovar riportato letteralmente il giudizio di Nuttall, una delle autorità alle quali Ross fa appello. Per non ripetermi troppo, qui mi limiterò a rispondere a ciò che Ross cita nella sua lettera, assicurandolo che mi troverà sempre pronto se vorrà ricominciare la discussione sopra altri punti e pregandolo fin d'ora di non voler limitare la polemica al « Policlinico », ma di riprodurla tutta intera nei giornali inglesi.

Come Ross stesso concede, io gli riconosco la priorità della scoperta (*di cui attribuisco però il merito intellettuale a* Manson) che un emosporidio degli uccelli si propaga per mezzo della puntura delle zanzare. Egli pretende che questa scoperta fornisca la soluzione sperimentale del problema della malaria umana.

Ciò hanno ammesso anche parecchi medici nuovi, o poco addentro in questo campo di ricerche.

In realtà arguire per analogia che nell'uomo si dovesse verificare ciò che si era osservato per gli uccelli era ed è contrario al metodo sperimentale, il quale ci ha dimostrato le tante volte come forme di parassiti molto affini le une alle altre possano avere un ciclo di sviluppo del tutto differente. Esempio classico la tenia murina che, come io e Rovelli abbiamo dimostrato, si sviluppa in un solo oste, a differenza di tutte le altre tenie che si sviluppano in due. La stessa malaria fornisce esempi evidentissimi. La malaria dei bovini si propaga per mezzo delle zecche in un modo del tutto differente di quello della malaria umana. Una sorta di malaria degli uccelli si propaga per mezzo del *grey mosquito* che io ho definito per *Culex pipiens*, col ciclo scoperto da Ross. L'altra sorta di malaria degli uccelli, molto più diffusa dovunque che la prima, non sembra affatto propagarsi per mezzo delle zanzare, ovvero in ogni caso il parassita, che la produce, sembra avere un ciclo di sviluppo molto differente di quello che Ross ha seguito nella prima sorta.

*Questi fatti dimostrano ad esuberanza che ogni caso speciale dev'essere oggetto di studio speciale e dall'uno non è permesso di passare all'altro quando si vuole acquistare la certezza del fenomeno che si studia.*

Il caso ha voluto che i parassiti malarici dell'uomo avessero lo stesso ciclo del parassita malarico degli uccelli studiato da Ross. Nessuno *a priori* poteva prevedere che essi, invece, non seguissero quel ciclo dell'altro parassita malarico degli uccelli, che nessuno ancora ha potuto svelare.

« Ma, dice Ross, io avevo già seguito nelle zanzare anche i parassiti malarici dell'uomo. »

Prima di tutto anche ammesso, ma non concesso, che Ross avesse seguìto nelle zanzare i parassiti malarici dell'uomo, egli si sarebbe limitato soltanto ai primi stadi da lui stesso denominati *cellule pigmentate*. Se i parassiti, giunti a questo stadio si fossero fermati nello sviluppo per continuarlo, come fanno certi coccidi, nell'acqua o nel terreno, alla

morte della zanzara, e poi dall'acqua o dal terreno fossero passati all'uomo, noi avremmo avuto dei fatti che essi pure avrebbero spiegato benissimo l'epidemiologia malarica. Perciò senza seguire *l'intero ciclo* dei parassiti malarici umani nelle zanzare non era possibile arguire che questi si comportassero come il parassita malarico degli uccelli studiato da Ross, molto più che egli poco prima aveva pubblicati dei casi di febbre malarica nell'uomo ottenuti facendo bere acqua contenente tritume di *mosquitos* nutriti col sangue di un malarico, non che risultati *negativi* avuti facendo pungere uomini dai *mosquitos*.

Ma è poi vero che Ross abbia seguito i parassiti malarici dell'uomo in un primo periodo di sviluppo dentro le zanzare? Egli lo pretende ed io invece lo metto in dubbio. È un fatto che Ross nel 1897 e nel 1898 asserì senza alcun riserbo di aver allevato i parassiti malarici dell'uomo tanto in un esemplare di *mosquito grigio* (quello stesso in cui si sviluppa il parassita malarico degli uccelli) quanto in tre esemplari di *mosquitos con le ali macchiate*. Senonchè dopo le ricerche fatte in Italia, Ross ha dovuto confessare che per il *mosquito grigio* si era ingannato e che i corpi da lui trovati in esso dovevano appartenere non all'uomo, come aveva pubblicato, sibbene al parassita malarico degli uccelli.

Ora io domando se una volta dimostrato erroneo, per confessione stessa di Ross, uno dei quattro casi suddetti, non sia lecito dubitare anche degli altri. Questo dubbio è fortemente nutrito dalla circostanza che *successivamente tutti gli esperimenti sull'uomo fatti da* Ross (in India) *con i mosquitos dalle ali macchiate riuscirono negativi*. Riuscirono negativi non soltanto quelli fatti prima che egli scoprisse il ciclo suddetto per un parassita malarico degli uccelli (serie 11$^a$, v. *Report on the cultivation of Proteosoma*. Calcutta, 1898), ma riuscirono negativi anche quelli fatti dopo che questo ciclo per gli uccelli era stato da lui scoperto.

Perciò io ho sostenuto e sostengo con ogni asseveranza che i pochissimi esperimenti di Ross sull'uomo devono giudicarsi inconcludenti.

Le precedenti ragioni vengono tutte taciute da Ross il quale limita la questione all'appunto mossogli in Italia che nelle sue Note (1897-98) manca l'asserzione precisa che egli abbia allevati dalle larve i *mosquitos* dalle ali macchiate.

Non credevo che Ross avesse potuto trovare nel suo lavoro questa asserzione. Invece egli oppone che nella seconda frase della sua pubblicazione del 1897 viene asserito che *tutti i suoi esperimenti fatti allora furono eseguiti sopra mosquitos allevati dalle larve*. Purtroppo il « tutti » è un'aggiunta di Ross del 1900.

Quando uscì la mia prima nota preliminare insieme a Bignami e Bastianelli, noi in tutta buona fede intendemmo la pubblicazione di Ross nel senso che i *mosquitos* in discorso non fossero stati allevati dalle larve e perciò avanzammo la possibilità che i suoi *mosquitos* avessero già punto altri animali. Allora Ross ci fece sapere che, a suo avviso, noi eravamo caduti in errore, soggiungendo però (ho notato esattamente le parole della lettera di Ross comunicatami da Charles) che *egli ammetteva che il nostro errore era dovuto alla sua propria trascuratezza*. Aggiungeva che uno dei tre *mosquitos* colle ali macchiate nei quali aveva ottenuto risultato positivo era stato preso con la mano, ciò che però più tardi negava in base a certe sue vecchie note.

In breve sta il fatto indiscutibile che l'asserzione netta e precisa che i tre *mosquitos* in discorso erano stati allevati dalle larve è venuta dopo le nostre critiche, cioè troppo tardi.

Più singolare è l'asserzione di Ross relativa al *mosquito grigio*, nel quale credeva di aver ottenuto lo sviluppo dei parassiti malarici umani. Egli scrive: « *Come ivi* (*British Medical Journal*, 26 ott. 1898) *è detto espressamente non fu da me allevato dalla larva* ». Verifichiamo questa citazione di Ross. Ecco le sue parole: « ....... un centinaio e più di *mosquitos* grigi (*grey mosquitos*) non nutriti o nutriti con sangue di uomini sani o affetti di semilune sono stati dissezionati senza trovarvi le cellule pigmentate, alla fine ne osservai uno nutritosi sopra un paziente terzanario.

« Io giudicavo per molte ragioni che occasionalmente si fosse nutrito sul medesimo uomo per parecchi giorni. È stato ucciso tre giorni dopo, quando doveva essere uscito dal periodo di ninfa da una settimana. Il suo stomaco conteneva un gran numero di cellule pigmentate, misuranti da 8 a 25 $\mu$ ».

Signor Ross, dov'è detto espressamente che questo *mosquito* non fu da voi allevato dalla larva? Se non l'aveste allevato dalla larva, come mai avreste potuto dire che era uscito dal periodo di ninfa da una settimana? Vorreste forse darci ad intendere che esso portava con sè la fede di nascita o che sapete conoscere l'età delle zanzare? Ehi signor Ross, qui voi venite meno al vostro decoro e le parole che rivolgete a me « il Grassi asserisce ciò soltanto per ingannare coloro che non conoscono i miei scritti, » io le ritorco contro di voi e asserisco che vi sono *incontrovertibilmente* applicabili.

Sta dunque la circostanza che Ross ha potuto commettere il grave errore di pubblicare che si era sviluppato il parassita della terzana in un *Culex pipiens, che doveva essere stato allevato dalla larva.* Orbene chi ci può assicurare che non avrebbe potuto commettere lo stesso errore cogli altri *mosquitos* dalle ali macchiate, ammesso pure che li abbia allevati dalle larve? Io non era al fianco di Ross quando egli nel 1897 faceva gli esperimenti; ma guai se per criticar gli esperimenti altrui bisognasse stare al fianco di chi li fa!

Nel caso attuale è evidente che Ross nell'autunno 1897 *non sperimentava ancora scrupolosamente.*

In buona fede perciò non si può sostenere che Ross abbia allevato con sicurezza i parassiti malarici umani nel corpo delle zanzare prima che uscissero le ricerche fatte in Italia.

Ma pur volendo ammettere che veramente allevasse questi parassiti, io domando come mai le ricerche di Ross potevano aprir la strada alla soluzione del problema.

Ross aveva pubblicato di aver allevato i parassiti malarici dell'uomo in *mosquitos* con le ali macchiate e in *mosquitos* con le ali non macchiate. Come poteva questo dato servire di guida? Il termine *mosquito* oltre alle zanzare racchiude una miriade d'insetti succhiatori di sangue: tutti questi insetti necessariamente o hanno le ali macchiate, o non le hanno: sì tra gli uni che tra gli altri, secondo Ross, si trovano *mosquitos* capaci di propagare la malaria umana. Chi mai poteva trar profitto da questi dati così vaghi?

Egli asserisce che dai suoi dati risultava evidente che i *mosquitos* con le ali macchiate erano *anopheles.* No, caro signor Ross, la *gran parola* ANOPHELES, *che segnò una nuova epoca per gli studi della malaria umana, venne da me per il primo pronunziata e non già in base ai* VOSTRI FATTI, *ma per altri motivi che indicherò più avanti. E ciò appartiene alla storia.*

Ross scrive di poter dimostrare che i *mosquitos* da lui adoperati erano *anopheles* e dice: « Posso provarlo in quattro modi.

1. Per mezzo della descrizione delle uova pubblicata nel mio lavoro del 18 dicembre 1897, una descrizione che, come Grassi conosce molto bene, non può applicarsi che ad uova di *anopheles;*

2. Pel fatto che i *mosquitos* colle ali macchiate furono mostrati al dott. Daniels, membro della spedizione britannica in India per la malaria, nel dicembre del 1898, ed egli ha attestato che erano *anopheles.*

3. Pel fatto che alcuni campioni spediti allo stesso prof. Grassi sulla fine del 1898 furono da lui dichiarati essere *anopheles.*

4. Pel fatto che alcuni campioni mandati al Museo britannico furono giudicati *anopheles* ».

Questa è veramente, uso le parole volgari di Ross « tela di fallaci ingenuità, contorsione di fatti, omissioni di date ed attacchi sulla mia veridicità. »

E lo dimostro. Il primo argomento si legge anche nel mio lavoro più volte citato con l'aggiunta che, cioè, le uova descritte da Ross potrebbero benissimo essere di altri culicidi indiani dei quali non conosciamo le uova. Chi può dire infatti come siano le uova di *megarhina,* di *aedes,* di tanti altri culicidi e di altre famiglie ematofaghe più o meno lontane dai culicidi? (1).

---

(1) Aggiungasi che quando Ross accennò alle uova a barchetta de' suoi *mosquitos* nessuno conosceva ancora le uova di *anopheles,* ai quali perciò non poteva punto far pensare la suddetta caratteristica, molto più che Ross aveva dimenticato quella, tanto evidente, dei palpi. Vi ha di più: la caratteristica delle uova venne riscontrata da Ross « per lo meno

Gli altri tre argomenti sono certamente positivi, ma per disgrazia di Ross gli *anopheles* a cui essi si riferiscono, come risulta evidente da tutte le sue pubblicazioni, non sono quelli dai quali egli ha ottenuto i pretesi risultati positivi, sibbene quelli di Calcutta, dai quali ha ottenuto risultati negativi, quelli che egli nel luglio del 1899 ha giudicato appartenenti a tre specie innocue e differenti dalle due da cui avrebbe ottenuto risultato positivo. È dunque dimostrato che le zanzare da cui Ross ottenne risultati negativi erano *anopheles*, mentre nessuno potrà mai dimostrare che cosa fossero i *mosquitos* — evidentemente non conservati da Ross — da cui credette di aver ottenuto risultati positivi.

Il carattere delle ali macchiate non vuol dir nulla, perchè vi sono per es. *culex* con le ali macchiate, come vi sono *anopheles* con le ali non macchiate e le macchie dei *culex* imitano mirabilmente quelle degli *anopheles* tanto da trarci a tutta prima in inganno.

Ecco così sfatata una dimostrazione fatta da Ross in quattro modi!

Conchiudo con le parole già usate nel mio lavoro:

« Riassumendo questo minuzioso esame delle Note di Ross, dirò che i pochissimi risultati di Ross ottenuti in India sull'uomo (quattro zanzare in tutto infette di parassiti nei primi stadi, cioè ancora lontani dalla riproduzione) in parte sono certamente erronei e in parte possono essere o non essere erronei. Non si può dir niente di sicuro perchè manca perfino la prova assoluta che Ross sperimentasse con gli *anopheles.* »

Certamente Ross nei suoi lavori fino al 1898 ha asserito tante cose che qualcuna poteva essere giusta.

Se si fosse scoperto che la malaria si propagava per mezzo dell'acqua invece che per le punture, o che la malaria era dovuta soltanto ai *Culex*, egli avrebbe reclamata la priorità per le stesse ragioni per cui ora la reclama per gli *anopheles!*

Dimostrata così negativa la parte di Ross nella malaria umana, veniamo alla parte che ha preso l'Italia nella soluzione del problema. Cominciamo a negare i pretesi aiuti che ci avrebbe dato Ross coi suoi preparati e colle sue lettere private.

A proposito di queste lettere private Ross mi rimprovera di averle citate, dimenticando di esser stato lui il primo a farne uso, senza neppur citarle, quando scriveva negli *Annales de l'Inst. Pasteur*, *13e année*, *n. 2* « *Après avoir vu quelques spécimens de mes corps pigmentés qui leur ont été envoyés par Manson, Grassi, Bastianelli et Bignami ont réussi à produire ces corps*, ecc. »

Bisogna sapere che io lavoravo per mio conto alla Sapienza e Bignami e Bastianelli per conto loro a Santo Spirito. Credo che con essi fosse in relazione il rispettabilissimo dott. Charles, le cui lettere hanno tanto servito a Ross per orientarsi sugli *anopheles* e per tentare di appropriarsi la scoperta della loro influenza malarifera. Il dott. Charles entrò in relazione *con me*, relativamente tardi, ed io ho veduto i due preparati di Ross soltanto dopo che avevo trovato i parassiti per mio conto, come ho già pubblicato nell'agosto 1899 (1).

Ross cita nella sua lettera al « Policlinico » come una notizia interessante il fatto che il 25 novembre 1898 io avevo davanti il *British Medical Journal* e sembravo convinto che la sua descrizione dei *mosquitos* colle ali macchiate si riferisse all'*anopheles claviger*. Ciò è esatto, tanto è vero che nella nostra Nota del 28 novembre citata da Ross si legge che « verosimilmente i due *mosquitos* colle ali macchiate descritti da Ross appartenevano all'*anopheles claviger* », ma non capisco che conseguenza Ross possa dedurre da questa mia

---

nelle uova non completamente sviluppate. » . . . « La specie appare appartenente ad una famiglia diversa dei soliti *mosquitos...*, ma vi è qui una specie affine, soltanto molto più snella, più bianca e molto meno vorace. Le mie osservazioni sopra le caratteristiche di questi *mosquitos* non erano molto accurate ». Come poteva mai lo studioso cavar profitto da questi dati di Ross così incerti e così imperfetti? Non si dimentichi infine che probabilmente Ross comprendeva fra i *mosquitos* colle ali macchiate *Culex* e *Anopheles:* ciò io suppongo, perchè quei *mosquitos* colle ali macchiate e *verdognole* di cui egli parla nel *Report* del 1898 (*Series 11*), per quanto io so, dovrebbero essere *Culex* e non *Anopheles*.

(1) Ritengo che questi ed altri particolari risulteranno evidenti se Ross pubblicherà la sua corrispondenza con Charles o almeno ne metterà una copia a disposizione del « Policlinico ». Purtroppo il dott. Charles non abita più a Roma.

supposizione (che più tardi si è dimostrata infondata), dal momento che notoriamente già circa da due mesi avevo accusato gli *anopheles claviger*. Se soltanto il 25 novembre leggevo la Nota di Ross, vuol dire che non l'avevo letta prima e che per ciò non me ne ero giovato per accusare gli *anopheles*.

Io non ricordo di aver fatto domandare a Ross alcun preparato, soltanto l'ho fatto pregare di mandarmi esemplari di *mosquitos* grigi e di *mosquitos* con le ali macchiate, anticipandogli in cambio dei buoni *anopheles* ben determinati. D'altronde credo che Ross mi ritenga capace di fare dei buoni preparati, se è vero quanto mi fu riferito che in una conferenza da lui tenuta a Londra mostrò gli sporozoiti nelle ghiandole salivari servendosi di un mio preparato, mentre egli non mandò a Roma preparati con sporozoiti nelle ghiandole salivari, che erano i meno facili ad allestire e i più necessari per la dimostrazione del ciclo evolutivo degli Emosporidi.

Del resto anche se fosse dimostrato, ciò che non è, che io avessi veduto i preparati di Ross dei corpi pigmentati, prima di qualunque scoperta sull'*anopheles*, non so che cosa se ne potrebbe indurre a vantaggio di Ross che ne aveva pubblicata una figura abbastanza esatta fin dal dicembre 1897, ne aveva dato la descrizione nonchè il metodo di preparazione, mentre d'altronde si trattava di preparazioni semplicissime e di oggetti facilissimi a vedersi cogli ordinari ingrandimenti. E la priorità per quanto riguarda il *proteosoma* nessuno l'ha mai negata a Ross.

Ross mi rimprovera di aver dimenticato una nota nel *British Medical Journal* del 18 giugno 1898, nella quale (1) Manson rende conto e commenta i risultati ottenuti nelle zanzare da Ross con un parassita malarico degli uccelli. « *Si direbbe*, insinua Ross, *che la nota in discorso di Manson abbia ispirate le ricerche del prof. Grassi.* » Ma non ricorda Ross quanto egli stesso ha pubblicato negli *Annales de l'Institut Pasteur*, 13me année, n. 2? « Grassi, *travaillant tout à fait indépendamment de nous, a recemment fait de patientes enquêtes épidémiologiques qui l'ont conduit à soupçonner une espèce de moustique, anopheles claviger Fab. d'être l'agent du paludisme en Italie* »? Come mai Ross nella sua lettera al Policlinico ardisce asserire l'opposto, scrivendo che « *le ricerche del prof.* Grassi *sopra la teoria delle zanzare della malaria sono completamente fondate sopra le mie* »? Certamente *sono stato inspirato* e, come io stesso ho ampiamente spiegato, dall'ipotesi delle zanzare predominante, sopratutto per opera di Manson e di Bignami, quando io cominciai le mie ricerche: *sono stato ispirato* particolarmente dall'opera di Ficalbi e dalle discussioni con Bignami e con Dionisi nell'inverno 1896-97, discussioni alle quali nel 1897 seguirono le ricerche di Dionisi, sventuratamente limitate a quel parassita malarico degli uccelli, il cui ciclo evolutivo, nonostante gli sforzi di molti indagatori, resta ancora sconosciuto.

Lo studio dello sviluppo dei parassiti malarici fuori del corpo dell'uomo venne da me fatto per una via mia propria, onde Nuttall scrive che « io affrontai l'argomento in una maniera differente di Ross ». Questa maniera differente stata da me pensata è l'applicazione di un metodo che fino dal 1892 (2) io ho proposto e adoperato con gran vantaggio per lo studio del ciclo evolutivo dei parassiti ad oste intermedio e si riassume *nella limitazione delle forme sospette per via di comparazioni.*

Infatti partendo dall'osservazione fondamentale che in Italia vi sono molti luoghi infestatissimi dalle zanzare e punto malarici (parlo di malaria umana) conclusi che dovevano incolparsi specie di zanzare peculiari dei luoghi malarici e, in seguito ad estesi confronti proclamai come indiziati due specie di *culex*, ma sopratutto l'*anopheles claviger*.

Giunto a questa conclusione, constatai lo sviluppo della malaria nel mio inserviente che certamente era stato punto soltanto dalle suddette tre sorta di zanzare; tentai, d'accordo con Bignami, di far sviluppare la malaria in un individuo sottoposto alla puntura delle

(1) Alla bibliografia del mio lavoro in esteso è aggiunta una nota nella quale rimando il lettore a Nuttall per *una bibliografia completa*.

(2) Ricerche Embriologiche sui Cestodi. Catania 1892 (pag. 70).

stesse tre specie di zanzare. L'esperimento che a BIGNAMI prima non era riuscito, riuscì invece con le zanzare da me dichiarate sospette.

Poco più tardi determinavo altri fatti che dimostravano che, se la malaria viene propagata dalle zanzare, dovevano certamente incolparsi gli *anopheles claviger*. Quasi contemporaneamente, con BIGNAMI e BASTIANELLI ottenevo un caso di malaria da punture di soli *anopheles claviger*, trovavo i parassiti in *anopheles claviger* presi nelle camere di individui malarici e allevavo artificialmente i parassiti nello stesso *anopheles claviger*.

Il processo scientifico ora esposto e da me seguìto nello studio della malaria viene da ROSS travisato. Egli in questa lettera, come già altrove, dice che io ero perduto in una massa di errori e che riuscii soltanto seguendo i suoi metodi e le sue osservazioni.

Chiunque legge i miei lavori vede chiaramente che io non ho commesso alcun errore, ma ho seguìto una strada scientifica mia propria.

Con altre parole: ho indicato le forme sospette, ho stabilito in collaborazione con BIGNAMI e BASTIANELLI quali fossero veramente colpevoli ed ancora in collaborazione con essi ho seguìto il parassita dentro l'ospitatore previamente determinato con sicurezza. In questa ultima parte del lavoro ci siamo imbattuti in molti fatti analoghi a quelli scoperti alcuni mesi prima da ROSS per gli uccelli. Questa è la verità ed è, per dirla con ROSS, ridicolo parlare di metodi suoi quando gli stessi metodi, spesso con molto maggior finezza di tecnica, furono sempre seguìti da coloro che si occuparono di ciclo evolutivo di parassiti.

ROSS dice che dopo i suoi studi non restava che a fare del lavoro materiale.

Può forse ROSS negare di aver altra volta giudicato questo lavoro, che ora dice materiale, non facile e persino *molto difficile e molto complicato? Une œuvre considérable, capable d'occuper un ou même plusieurs savants, reste à accomplir:* » sono o non sono queste parole di ROSS negli *Annales de l'Inst. Pasteur*, 25 février 1899? Che così fosse in realtà riesce agevole dimostrarlo. ROSS dopo aver saputo che noi avevamo allevato i parassiti malarici negli *anopheles* s'affrettò a ripetere gli esperimenti senza ottenere alcun risultato. Anche nella successiva spedizione in Africa ebbe risultati insufficienti e dovette accontentarsi di cercare gli *anopheles* infetti, come io avevo fatto molto tempo prima di lui, nelle case dei malarici e di infettare due *anopheles*, dico due di numero, non allevati dalle larve, ciò che rendeva incerto l'esperimento perchè fatto durante la stagione malarica!

Anche KOCH, mentre in pochi giorni riusciva a ripetere le osservazioni di ROSS sugli uccelli, in Italia prima e in Asia poi, cimentava invano gli *anopheles*.

Quest'anno a Roma parecchie volte ho visto tentare gli esperimenti sull'uomo e sugli uccelli; quelli sugli uccelli riuscirono costantemente e facilmente, mentre quelli sull'uomo diedero spesso pochi o nessun risultato.

Tutto ciò dimostra che il lavoro *materiale* di cui parla ROSS era molto superiore alle sue forze intellettuali, e perfino a quelle di persona a lui molto innanzi.

La realtà è questa, signor ROSS: la fortuna, rappresentata dal buon genio di MANSON, al quale ho tributato e tributo la mia più ampia ammirazione, ha fatto trovare a voi un grano d'oro. *Fortunatamente* il parassita malarico, del quale voi vi siete occupato si sviluppa nella più comune delle zanzare; *fortunatamente* voi vi trovavate in una località dove la temperatura era favorevolissima; *fortunatamente* il sangue degli uccelli malarici è quasi sempre in condizione opportuna per infettare zanzare, contiene cioè, quasi costantemente gameti. Voi potete veramente chiamarvi figlio della fortuna per essere riuscito a trovare il ciclo di sviluppo di un parassita malarico degli uccelli dentro una zanzara! *La cosa era tanto facile per il parassita malarico degli uccelli quanto era difficile per quelli dell'uomo.* Fu soltanto la persuasione che dovevano essere gli *Anopheles* che ci indusse ad insistere nelle prove rimaste per lungo tempo negative e ci fece trovare le altre incognite inaspettate del problema, cioè gameti capaci di svilupparsi che spesso mancano, almeno nel sangue periferico, temperatura elevata e infine individui di *Anopheles* non immuni. Queste tre incognite che nessuno sospettava rendevano il problema quasi insolubile a chi sperimentava come ROSS con qualunque zanzara, molto più che ROSS, basandosi sulla esperienza fatta con gli uccelli di cui un solo parassita si sviluppava nel *Culex pipiens*, evidentemente rite-

neva *per analogia* che ogni specie di parassita malarico umano dovesse svilupparsi in una peculiare specie di zanzara, ciò che complicava moltissimo gli sperimenti.

Concludendo in realtà ROSS ha fatto ciò che era facile di fare seguendo il ciclo evolutivo di un parassita malarico degli uccelli ed ha lasciato agli italiani la difficile ricerca degli osti definitivi dei parassiti malarici dell'uomo.

Bisogna essere ben miopi per non capire quanta strada corra dai conati di ROSS alla conclusione dimostrata che la malaria *umana* in Italia è dovuta soltanto alle punture di *tutte le specie di Anopheles, infettantisi soltanto pungendo uomini malarici*, conclusione a cui io giunsi dopo faticosissimi esperimenti in parte coi sopra nominati colleghi BIGNAMI e BASTIANELLI, e in parte da solo.

Nè va taciuto che dal punto di vista zoologico le descrizioni e molte figure di ROSS erano così malfatte da non meritare fiducia. Sullo stesso fatto della presenza degli sporozoiti nelle ghiandole salivari si potevano sollevare gravi dubbi perchè si trovano nelle ghiandole salivari di Anofeli non infetti quelle forme che io ho denominato pseudosporozoiti e che senza finissime indagini istologiche, di cui certamente ROSS non si mostrò capace, non si possono distinguere dai veri sporozoiti.

V'erano inoltre le così dette spore brune che ROSS supponeva forme normali e che facevano pensare a un altro ciclo evolutivo. Se questo ciclo evolutivo si fosse verificato, probabilmente anche la prole delle zanzare infette sarebbe stata infetta e tutti gli esperimenti fatti da ROSS facendo pungere gli uccelli con zanzare artificialmente infettate sarebbero stati inconcludenti! Tutte queste osservazioni sono sfuggite a ROSS troppo limitato nella sua coltura per poterle comprendere e apprezzare.

E da notare inoltre che DIONISI ed io per i primi, completando ciò che MANSON aveva in parte intraveduto, abbiamo compreso il ciclo di sviluppo dei parassiti malarici riducendolo a un fenomeno di generazione alternante o metagenesi o, come io dico più esattamente, citometagenesi.

Con altre parole, noi per i primi abbiamo riunito tutti i fatti sotto un punto di vista generale che è il seguente: nel ciclo dei parassiti malarici, come di tutti i protozoi, a un certo momento interviene necessariamente il fenomeno di fecondazione. Questo fenomeno, per i parassiti malarici, *ha luogo esclusivamente dentro il corpo di peculiari zanzare* (1).

Insomma il fenomeno messo in luce da ROSS ha trovato specialmente nelle nostre ricerche non semplice conferma, ma grandissima estensione, completamento e interpretazione scientifica.

ROSS *però ha riscontrato il fenomeno per un parassita malarico degli uccelli, mentre per l'uomo le sue ricerche non hanno alcun vero valore.*

Mi resterebbe di rispondere all'accusa che mi muove ROSS a proposito delle filarie. Siccome però si tratta di un'accusa *non documentata, per ora* ne faccio grazia al lettore limitandomi a dichiararla *per lo meno* destituita d'ogni fondamento, come ho dimostrato destituita d'ogni fondamento la sua *réclame*, dalla prima all'ultima parola.

Sempre agli ordini del signor ROSS per continuare la nostra oziosa polemica, che mi rende di buon umore, vi riverisco.

Roma, novembre 1900.

Prof. B. GRASSI.

---

(1) ROSS nell'ottobre 1898 accenna ancora a fenomeni di coniugazione nel corpo dell'uccello.

FINE DEL VOLUME VII (SEZIONE MEDICA).



Tip. Nazionale di G. Bertero. L. TRIMANI, *segr. resp.*
(48)

